

Thesis

MUNICH

1963

DAS WACHSTUM
DER
UTERUSMUSKULATUR
WÄHREND DER
SCHWANGERSCHAFT
UND SEINE
STIMULATION

LANE MEDICAL LIBRARY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304

von
DR. MED. FRITZ ZIMMER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I.Universitäts-Frauenklinik und Hebammen-Schule
München

Direktor: Prof.Dr.med.W.Bickenbach

D A S W A C H S T U M D E R
U T E R U S M U S K U L A T U R W Ä H R E N D D E R
S C H W A N G E R S C H A F T U N D S E I N E
S T I M U L A T I O N

als Habilitationsschrift

zur

Erlangung der Venia legendi
und Ernennung zum Privat-Dozenten
in der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt

von

Dr.med.Fritz Zimmer
aus
München

Tag der Habilitation : 9. Januar 1963

Ernennung zum Privat-Dozenten: 10. Januar 1963

Inhaltsverzeichnis

Seite

I) Die Einleitung

1) Problemstellung	1
2) Schrifttum	2
3) Definition des Wachstums	4

II) Die Methodik

1) Versuchstiere und ihre Vorbereitung	7
2) Tragzeitbestimmung	8
3) Versuchsgang	9
4) Meßmethoden	10
5) Rechenmethoden	11
6) Methode zur Trocknung der Präparate	12
7) Methoden zur Beurteilung der Zellteilungsaktivität	14
8) Methodik zur passiven Dehnung des Kaninchenuterus	16

III) Die Ergebnisse der Untersuchungen über das Wachstum und die Vergrößerung des Uterus von Ratten und Kaninchen während der Tragzeit

1) Histo-Morphologie	16
2) Hyperplastisches Wachstum des Myometrium	18
3) Hypertrophisches Wachstum des Myometrium	21
4) Vergrößerung des Uterus	23

IV) Die Diskussion der tierexperimentellen Ergebnisse

1) Hyperplastisches Wachstum des Myometrium	25
2) Hypertrophisches Wachstum des Myometrium	26
3) Wassergehalt des Myometrium	27
4) Wachstumskinetik	29
5) Beziehung von Uterusvergrößerung zu Muskelwachstum	31

V) Die Ursachen für das Wachstum des Myometrium in der Schwangerschaft

1) Hormonaler Wachstumsreiz	33
2) Mechanischer Wachstumsreiz	36

VI) Der Wirkungsmechanismus der Wachstumsreize

1) Hormonaler Wachstumsreiz	44
2) Mechanischer Wachstumsreiz	45

VII) Die Vergrößerung und das Wachstum der schwangeren menschlichen Gebärmutter

1) Maßangaben und Demonstration der Veränderung von Oberfläche und Volumen	52
2) Vergleiche mit den Uteri von Ratten und Kaninchen	55
3) Charakterisierung des Schwangerschaftswachstums der menschlichen Gebärmutter	61

VIII) Zusammenfassung 67

IX) Anhang

1) Literaturverzeichnis	1 - 18
2) Tabellen	1 - 8

Die Gebärmutter der Säuger ist ein muskuläres Hohlorgan, das zur Beherbergung einer oder mehrerer Früchte während der pränatalen Entwicklung dient. Ihre Aufgaben sind in der Schwangerschaft außerordentlich vielseitig. Die Schleimhaut trifft Vorbereitungen für die Einnistung des befruchteten Eies. Im Cavum uteri muß der ständig wachsenden Frucht immer ausreichend Platz geboten werden und schließlich muß die Ernährung der Frucht gewährleistet sein. Die Funktion des "Fruchthalters" erfüllen die Muskulatur und das Bindegewebe. Dabei kommt es zu der auffälligsten Veränderung des graviden Uterus, nämlich zu einer erheblichen Zunahme der Größe des Organs, die sich nach der Geburt wieder zurückbildet.

Eine menschliche Gebärmutter vergrößert ihr Volumen im Verlauf einer Schwangerschaft um das Hundert- bis Zweihundertfache des Ausgangsvolumens. Die dafür notwendige Größenänderung des Organs ist ein Phänomen, das in der ganzen Physiologie kein Analogon findet. Sie kann nur durch das Zusammenwirken mehrerer Faktoren zustandekommen. Im Verlauf einer Gravidität verändern sich die Materialeigenschaften des Uterusgewebes (Elastizität und Plastizität), das funktionelle Verhalten des Myometrium (Tonus, Erregbarkeit) und die strukturelle Anordnung des Gewebes. Die wichtigste Voraussetzung für die schwangerschaftsbedingte Vergrößerung des Uterus sind aber Wachstumsvorgänge in der Muskulatur und im Bindegewebe.

Im Rahmen dieser Arbeit soll das während der Schwangerschaft stattfindende Myometriumwachstum im Tierexperiment analysiert und seine Wachstumsstimuli dargestellt werden. Anschließend wird der Wirkungsmechanismus der Wachstumsreize besprochen und ein Versuch gemacht, auf Grund eigener tierexperimenteller Erfahrungen das Schwangerschaftswachstum des menschlichen Uterus zu charakterisieren.

S c h r i f t t u m

In der Mitte des vorigen Jahrhunderts wurden Wachstum und Rückbildung des Myometrium während und nach einer Schwangerschaft erstmals Gegenstand morphologischer Untersuchungen. 1849 beschrieb KOELLIKER die Hyperplasie und Hypertrophie von Myometriumzellen als eine charakteristische Schwangerschaftsveränderung. Die Hyperplasie beobachtete er nur bis zum 6. Monat einer Schwangerschaft und über die Rückbildung der Muskulatur im Puerperium konnte er keine klaren Angaben machen. KILIAN (1849), dessen Vorstellungen anscheinend lange Zeit allgemein anerkannt wurden, glaubte, "daß ein weibliches Individuum, das eine Schwangerschaft und ein Puerperium überstanden hat, nach Ablauf der Puerperalzeit ein ganz neues Gebärgewebe besitzt". Nach der Geburt soll die ganze Muskulatur des Organs durch fettige Degeneration zugrunde gehen und gleichzeitig sollen im Austausch neue Muskelfasern gebildet werden, die dann bei der nächsten Schwangerschaft sich wieder vergrößern können. Ganz ähnlicher Meinung war HESCHEL (1852), der ebenso wie DUNCAN (1868) und SPIEGELBERGER (1882) eine Neubildung von Muskelzellen im Puerperium beschrieben hat.

Später wurde diese Vorstellung der Muskelerneuerung im Puerperium durch SAENGER (1887) widerlegt, der im Puerperium keinen Anhalt für das Zugrundegehen von Muskelzellen durch fettige Degeneration finden konnte und daraus den Schluß zog, daß sich die während der Tragzeit hypertrophierten Muskelzellen nach der Geburt lediglich wieder zu ihrer früheren Form und Größe zurückbilden würden. Der gegenüber einer Nullipara vergrößerte Uterus einer Pluripara spricht nach Ansicht SAENGERs für eine Zunahme und Verände-

rung des Bindegewebes während der Schwangerschaft, die zumindest teilweise irreversibel sind. Eine Vermehrung von Muskelzellen konnte der Verfasser nicht nachweisen; sollte sie aber dennoch in geringem Umfange stattfinden, so erklärt sich das größere Volumen des Uterus einer Pluripara auch noch durch die absolute Vermehrung der Zahl von Muskelzellen.

Auch andere Autoren untermauerten diese Vorstellung durch die Ergebnisse ihrer Untersuchungen an Uteri von Frauen und Tieren (BOERS, 1895; DITTRICH, 1889; MAYOR, 1887), so daß noch vor 40 Jahren in unseren Lehrbüchern zu lesen war, daß die Vergrößerung der Gebärmutter lediglich durch eine Hypertrophie der einzelnen, schon vorhandenen Muskelzellen zustande kommt und eine Neubildung von Muskelzellen gar nicht oder nur in ganz geringem Umfange stattfindet (z.B. BUMM, 1922; FISCHER, 1929).

Die allgemeine Vorstellung von den histomorphologischen Veränderungen des Myometrium während einer Gravidität wandelte sich dann in den zwanziger Jahren dieses Jahrhunderts zu einer heute noch im wesentlichen gültigen Form. Die meisten Autoren beschrieben jetzt hyperplastische u n d hypertrophische Wachstumsvorgänge im Myometrium des graviden Uterus (AMATI; FISCHER-WASELS und BÜNGELER; FROBÖSE; GANDER; GRYNFELT; JOACHIMOWITZ; PH. JUNG; KEIFFER; REYNOLDS; SALVATORE; STIEVE) und bestätigen damit die früher gemachten Beobachtungen von KOELLIKER und MORALLER, HOEHL und MEYER.

Unterschiedlich sind heute lediglich noch die Meinungen der Morphologen über die Herkunft der neugebildeten Muskelzellen. Für die Bildung neuer Myometriumzellen aus indifferenten Mesenchymzellen sprechen die Befunde von FROBÖSE; GRYNFELT; JOACHIMOWITZ; KEIFFER; STIEVE. Dagegen steht die Meinung, daß allein durch Teilung vorhandener Muskelzellen neue entstehen

könnten (FISCHER-WASELS und BÜNGELER; LUSCHKA; MORALLER, HÖHL und MEYER; SALVATORE).

Die zitierten Arbeiten berichten von histomorphologischen Zustandsbildern des Uterusgewebes zu einzelnen Zeitpunkten der Gravidität. Diese stellen aber nicht die einzigen Symptome eines Muskelwachstums dar. Deshalb muß man, um ein möglichst vollständiges Bild von den Wachstumsvorgängen des Myometrium in der Schwangerschaft zu gewinnen, auch noch andere Wachstumsmerkmale berücksichtigen.

D e f i n i t i o n d e s W a c h s t u m s

Eine allgemein gültige Definition des Wachstums gibt es nicht. Selbst die vielen Versuche einer Begriffsbestimmung des speziell biologischen Wachstumsvorganges (v.BERTALANFFY; NEEDHAM; RICHARDS und KAVANAGH; ROESSLE) führten bis heute noch zu keinem allgemein anerkannten Ergebnis (LINZBACH). Es ist deshalb notwendig, den Begriff Wachstum speziell für das Verhalten des schwangeren Uterus und sein Myometrium zu definieren.

Grundsätzlich wird zwischen der V e r g r ö ß e - r u n g des trächtigen U t e r u s und dem W a c h s t u m des M y o m e t r i u m unterschieden. Bei der V e r g r ö ß e r u n g des schwangeren Organs handelt es sich um einen Vorgang, der nur teilweise auf einem biologischen Wachstum der Muskelwand beruht. Sie wird mit herbeigeführt durch Veränderungen der Struktur und der mechanischen und funktionellen Eigenschaften des Gewebes.

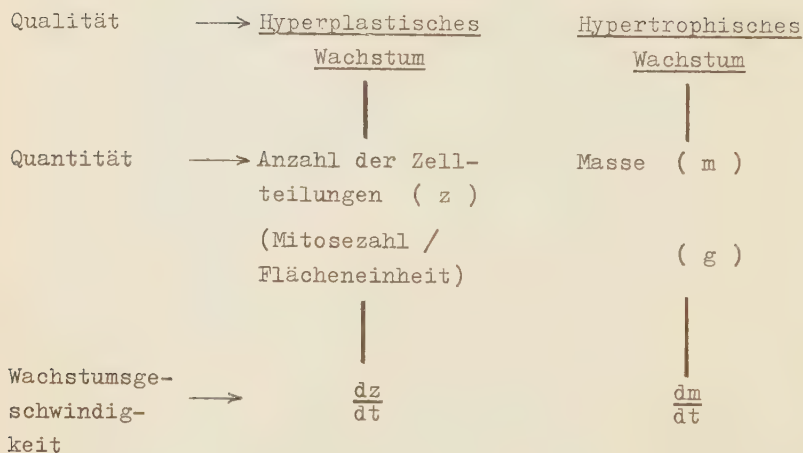
Das schwangerschaftsbedingte W a c h s t u m des Myometrium ist ebenfalls kein einheitlicher Vor-

gang. Man kennt zwei g r u n d s ä t z l i c h
v e r s c h i e d e n e Wachstumsvorgänge, näm-
lich die H y p e r p l a s i e und die H y p e r -
t r o p h i e. Es handelt sich dabei um zwei weit-
gehend voneinander unabhängige "Größen". Versteht man
unter Wachstum die Änderung einer Größe (S) mit der
Zeit (t) und berücksichtigt die Verschiedenartig-
keit der Natur der genannten Wachstumsvorgänge, so
kann bezüglich der experimentellen Untersuchungen
eigentlich nicht mehr von e i n e m (einzigen)
Wachstum des Myometrium gesprochen werden, weil
Hyperplasie und Hypertrophie wegen ihrer völlig ver-
schiedenen Charakteren nicht einfach "addiert" wer-
den können. Man hat es mit einem hyperplastischen
und einem hypertrophischen Wachstum zu tun.
Im allgemeinen Sprachgebrauch wird man allerdings
unter "Wachstum des Myometrium" den Erfolg der hyper-
plastischen und hypertrophischen Wachstumsvorgänge
verstehen.

Beide Wachstumsarten lassen sich im Experiment
quantitativ erfassen. Das Ausmaß der Hyperplasie wird
durch die Anzahl der Zellteilungen bestimmt und als
relatives Maß dafür die Mitosezahl pro Flächeneinheit
gewählt. Für die Hypertrophie ist die Massenbestim-
mung ein brauchbares Maß, wenn man davon ausgeht,
daß die Zellteilungsvorgänge ohne wesentliche Massen-
zunahme ablaufen können, wie später gezeigt wird,
und das spezifische Gewicht des Gewebes im Verlauf
der Gravidität unverändert bleibt.

Stellt man die Mitosezahl / Flächeneinheit und
die Masse des Myometrium als Funktion der Tragzeit
graphisch dar, so bekommt man Kurven, die die Kinetik
der Hyperplasie und Hypertrophie zeigen und deren
Differentialquotient $\frac{dS}{dt}$ Ausdruck der Wachstums-
geschwindigkeit ist.

Myometrium - Wachstum



Schema zur Definition des Myometrium - Wachstum in der Schwangerschaft.

Wie schon gesagt, führen die Wachstumsvorgänge im Myometrium unter physiologischen Bedingungen in der Schwangerschaft auch zu einer Vergrößerung des Uterus und damit zu einer Zunahme des Fassungsvermögens und der Oberfläche. Die Kenntnis dieser Volumen- und Oberflächenveränderungen des trächtigen Organs ist eine notwendige Voraussetzung für das Studium der Wachstumsstimulation und für die Beurteilung der Korrelationen, die zwischen dem Wachstum des Myometrium und der Vergrößerung des Uterus bestehen. Ebenso wichtig ist es in diesem Zusammenhang, die Zahl der Früchte eines trächtigen Uterus zu beachten, da sie für das Ausmaß der Größenänderung des Fruchthalters eine wichtige Rolle spielt.

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß für das experimentelle Studium des Myometrium-Wachstums entsprechend der gegebenen Definition folgende Kriterien von Bedeutung sind:

- 1.) die Mitosehäufigkeit im Myometrium
- 2.) das Frischgewicht des Myometrium
- 3.) das Trockengewicht des Myometrium
- 4.) der Wassergehalt des Myometrium
- 5.) das Volumen des Myometrium
- 6.) das Volumen des Uterus
- 7.) die Oberfläche des Uterus
- 8.) die Anzahl der Früchte im Uterus.

Methodik

Versuchstiere und ihre Vorbereitung

Die experimentellen Untersuchungen über die meßbaren Veränderungen des Uterus während einer Gravidität wurden mit derselben Methode an 200 Wistar-Ratten und 40 Kaninchen (mit wenigen Ausnahmen weiße Wiener) durchgeführt. Alle Ratten waren im geschlechtsreifen Alter zwischen 8 und 9 Monaten, durchschnittlich 166 g schwer und hatten nie zuvor geworfen. Das mittlere Lebendgewicht der Kaninchen betrug 3500 g, ihr Alter war nicht ganz einheitlich. Auch hier kamen nur Tiere zum Versuch, die nie zuvor schwanger waren.

Drei Monate vor dem Experiment wurde den Tieren eine Tube an der Einmündungsstelle in das Uterushorn

unterbunden, sodaß danach nur mehr eine unilaterale Schwangerschaft eintreten konnte. Wie Voruntersuchungen zeigten, veränderte die Tubenligatur in keinem Fall die Eigenschaften des seitengleichen Uterushornes. Bei den unilateral graviden Tieren bestand also die Möglichkeit, alle Veränderungen des graviden Uterushornes zu jedem gewünschten Zeitpunkt einer Schwangerschaft mit dem leeren Horn desselben Uterus zu vergleichen.

Die Untersuchungen wurden bei den Ratten am 3., 6., 9., 12., 15., 18. und 20. Tag der Tragzeit ausgeführt und außerdem noch in den ersten 8 Tagen nach dem Wurf. Zu den einzelnen Zeitpunkten kamen jeweils 10 Tiere zum Experiment und aus den Einzelergebnissen wurden Mittelwerte mit den Standardabweichungen errechnet. Zum Vergleich mit den "schwangeren" Präparaten dienten die Uteri von 40 geschlechtsreifen, nicht graviden Tieren, davon je 10 im Diöstrus, Proöstrus, Vollöstrus und Metöstrus.

Bei den Kaninchen fanden die Messungen am 3., 6., 9., 12., 15., 18., 21., 24., 27. und 30. Schwangerschaftstag statt. Die durchschnittlichen Meßwerte setzten sich aus einer wechselnd großen Zahl von Einzelwerten zusammen.

Tragzeitbestimmung

Eine mit großen Schwierigkeiten verbundene Voraussetzung für die Experimente war die genaue Kenntnis der jeweiligen Schwangerschaftsdauer bei den einzelnen Versuchstieren. Da Kopulationen bei Ratten ohne Rücksicht auf die Zyklusphase eine viel zu geringe Trefferquote (5 %) brachten, wurde täglich bei einer der Arbeitskapazität entsprechenden Menge von Versuchstieren ein

Vaginalsmear abgenommen und beurteilt. Diejenigen Tiere, die sich im Proöstrus befanden, wurden über Nacht zum Bock gesetzt. Ein am nächsten Morgen kontrollierter Vaginalabstrich zeigte dann, wenn ein Deckakt stattgefunden hatte, massenhaft Spermatozoen. Bei allen Tieren, bei denen auf diese Weise eine Kopulation nachgewiesen wurde, trat ausnahmslos eine Schwangerschaft ein, deren Beginn damit exakt bekannt war. Im Durchschnitt mußten pro Tier an 20 Tagen Vaginalabstriche beurteilt werden, bis es zu einer Schwangerschaft mit bekannter Tragzeit gekommen war.

Bei den Kaninchen wurde der Deckakt beobachtet. In der Mehrzahl der Fälle, in denen das Weibchen den Bock angenommen hatte und sich im Vaginalsmear am nächsten Tag Spermien fanden, kam es zu einer Schwangerschaft.

Versuchsgang

Alle Experimente verliefen gleichartig. Die Tiere wurden zuerst gewogen und dann durch Genickschlag (Kaninchen) oder mit Äther (Ratten) getötet. Nach Eröffnung der Bauchhöhle präparierte man vom Tubenende her die beiden Uterushörner sorgfältig vom Mesometrium ab bis zur Vereinigung beider Hörner, von der ab sie, umgeben von einer gemeinsamen Ringmuskelschicht, weiter zu ihren Portiones verlaufen. An dieser Gabelung wurden die Hörner so abgetrennt, daß der Schnitt rechtwinkelig zur Achse des Hornes genau im Verlauf der deutlich sichtbaren Gefäße lag. Eine Präparation der Uterushörner bis zur Portio vaginalis ist nicht möglich, weil eine exakte Trennung im gemeinsam verlaufenden Teil

auch scharf nicht gelingt.

Als erstes wurden nach der Exstirpation das Gesamtgewicht und -volumen des trächtigen Uterushornes bestimmt. Dann wurde der Muskelschlauch eröffnet und sorgfältig alle Früchte und die Schleimhaut entfernt, damit das Volumen und Frischgewicht des Myometrium ermittelt werden konnten. Anschließend kamen die Präparate zur Gefriertrocknung, damit tags darauf das Trockengewicht und damit auch der Wassergehalt festgestellt werden konnten.

Meßmethoden

Alle Gewichtsbestimmungen wurden auf einer METTLER-Waage Typ H 4 ausgeführt mit einer Meßgenauigkeit im optischen Bereich von $\pm$ 0,5 mg. Die Myometriumpräparate wurden in verschlossenen Wägegläsern gewogen.

Zur Feststellung des Volumens der Präparate diente ein Zylindergefäß aus Plexiglas mit einem abnehmbaren Deckel, in den eine Meßpipette mündete (Abb.1). Dieses Gefäß konnte mit Hilfe eines Schlauchsystems und einer Glasspritze (50 ccm Fassungsvermögen) durch eine über seinem Boden befindliche Öffnung mit Ringerlösung beschickt werden. Der isotonischen Lösung wurde zur Verminderung der Oberflächenspannung eine kleine Menge von Na-Laurylsulfat zugesetzt (1:1 000).

Vor jeder Messung wurde der geschlossene Zylinder bis zu einem in der Pipette meßbaren niedrigen Pegelstand mit der Meßlösung gefüllt. Dann entnahm man mit der Glasspritze soviel Flüssigkeit, daß der Deckel des Gefäßes geöffnet und das Präparat eingebracht werden konnte.

Nach dem Zurückpumpen der vorher entnommenen Flüssigkeitsmenge war dann das Volumen des Meßobjektes aus der Differenz des ersten und zweiten Pegelstandes er-
rechenbar. Je nach Ausmaß der Präparate standen zur
Messung 3 verschiedene Größen von geeichten Meßpipet-
ten zur Verfügung (3 ccm-Pipette mit einer $1/100$ ccm
Unterteilung, 10 ccm-Pipette mit einer $1/50$ ccm Un-
terteilung und 50 ccm-Pipette mit einer $1/10$ ccm Un-
terteilung).

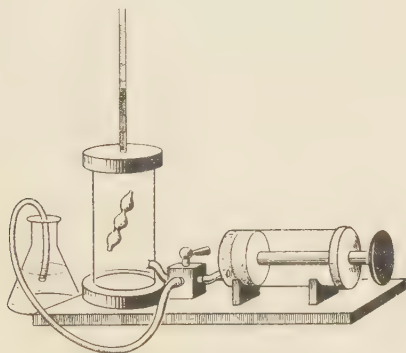


Abb. 1: Schematische Darstellung des Volumenmeßgerätes.

Rechenmethoden

Im Gegensatz zum Gewicht und Volumen der Präpa-
rate läßt sich die Oberfläche nicht durch eine direkte
Messung ermitteln. Man kann aber eine Berechnung vor-
nehmen, wenn ein Uterushorn als ein zylindrischer Kör-
per aufgefaßt wird, dessen Oberfläche sich aus der
Mantelfläche und der Grund- und Deckfläche nach fol-

gender Formel errechnet:

$$F = D \mu \cdot l + 2 \cdot D^2 \cdot \frac{\mu}{4} \quad (1)$$

(D = Durchmesser; l = Länge)

Der Durchmesser eines Uterushornes läßt sich mit der Schieblehre messen. Aus jeweils 20 Messungen ergab sich ein Mittelwert. Dagegen ist es weder in situ noch nach der Exstirpation möglich, die Länge eines überlebenden Uterushornes genau zu bestimmen. Die Einzelmessungen variieren je nach Kontraktionszustand oder Dehnung zu stark, infolgedessen habe ich bei der Berechnung der Größe der Oberfläche eines solchen Präparates auf das Längenmaß verzichtet und dieses durch das gemessene Volumen ersetzt. Dazu wird die Volumenformel eines Zylinders

$$V = D^2 \cdot \frac{\mu}{4} \cdot l \quad (2)$$

nach l aufgelöst

$$l = \frac{4 V}{\mu D^2} \quad (3)$$

und in Gleichung (1) eingesetzt

$$F = \frac{4 V}{D} + 1/2 \mu D^2 \quad (4)$$

Den menschlichen Uterus vergleicht man am besten mit einem Rotationsellipsoid und berechnet seine Ober-

fläche und das Volumen mit folgenden Formeln

$$F = 2 \mu b \left[b + a \frac{\arcsin \sqrt{\frac{a^2 - b^2}{a^2}}}{\sqrt{\frac{a^2 - b^2}{a^2}}} \right] \quad (5)$$

$$V = \frac{4 \mu}{3} \cdot a \cdot b^2 \quad (6)$$

(F = Fläche; V = Volumen; a = große Halbachse;
b = kleine Halbachse).

Methode zur Trocknung der Präparate.

Zur Trocknung der Uteri wurde das Verfahren der Gefriertrocknung angewandt. Diese Methode hat den Vorteil, daß während der Prozedur keine wesentlichen chemischen Veränderungen der Substanz vor sich gehen können. Die Präparate wurden im verschlossenen Wäagegläschen zwischen Kohlensäureschnee eingefroren und kamen dann im geöffneten Gläschen in den Exsiccator eines Gefriertrocknungssystems, in dem bei Zimmertemperatur ein Unterdruck von 10^{-4} Torr hergestellt wurde. Dabei wurde das "Gewebewasser" vom festen Aggregatzustand, unter Umgehung der flüssigen Phase, in Wasserdampf übergeführt (s. Abb. 2), der dann in einem Kühlgefäß wieder kondensiert wurde. Zur Aufhebung des Vakuums wurde die in den Exsiccator einströmende Luft durch ein Calciumchlorid-Filter ge-

leitet. Nach Öffnen des Exsiccators wurden die Meßgläschen sofort verschlossen. In Kontrollversuchen ergab mehrmaliges Trocknen des gleichen Präparates konstante Trockengewichte.

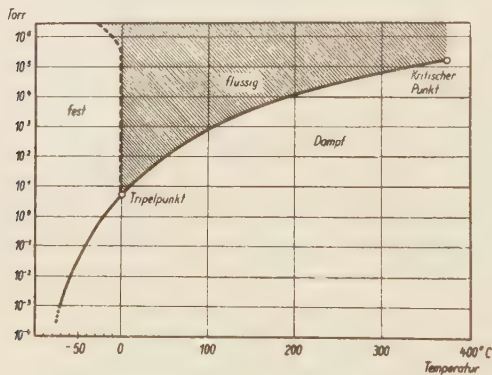


Abb.2: Aggregatzustand des Wassers bei unterschiedlichem Druck und unterschiedlicher Temperatur.

Methoden zur Beurteilung der Zellteilungsaktivität

Die Zahl der Mitosen im Myometrium von Kaninchen wurde an mit Eisenhämatoxylin gefärbten Paraffinschnitten festgestellt. In einem Präparat konnten im Durchschnitt 10 Gesichtsfelder beurteilt werden. Teilweise waren bis zu 10 Stufenschnitte notwendig, um bei stärker differierenden Einzelwerten soviel Gesichtsfelder mustern zu können (durchschnittlich 100), wie für eine sichere

Beurteilung der Mittelwerte und ihrer Standardabweichungen notwendig waren.

Beim Rattenmyometrium wurde von der Zählung der Mitosen wegen ihrer besonderen topographischen Verteilung abgesehen. Schon GANDER beobachtete Mitosen im Rattenmyometrium nach der Applikation von Schwangerenharn oder auch von Hypophysenvorderlappen- oder Ovarialhormon (Follikulin) nur in der Ringmuskelschicht. In einem an das Endometrium anschließenden Teil der Ringmuskulatur fand sich in fast allen Präparaten eine Zone, deren Zellen durch große, ovale chromatinarme Kerne gekennzeichnet sind, die lichtoptisch nicht von Muskelzellkernen unterschieden werden können und sich deutlich von den typisch chromatinreichen, spindelförmigen Fibrocytenkernen abheben. Es handelt sich hier offensichtlich um indifferente Mesenchymzellen. Diese Zone indifferenter Zellen war in den einzelnen Stadien der Schwangerschaft verschieden breit. Bei der Durchmusterung aller präparate fand man eine weitgehende Abhängigkeit dieser Breite von der Häufigkeit der dort beobachteten Mitosen. Wenn auch die Grenzen der indifferenter Zone nicht überall sehr deutlich waren, so konnte man doch durch mehrere Messungen an verschiedenen Stellen desselben Präparates (durchschnittlich 10) ein brauchbares Durchschnittsmaß für ihre Breite ermitteln, die als Parameter für die hyperplastischen Wachstumsvorgänge in den verschiedenen Schwangerschaftsstadien diene. Unter dem Mikroskop wurden die Grenzen der indifferenter Zone im VAN GIESON-Präparat bestimmt und in ein vorher von dem selben Schnitt angefertigtes Mikrophotogramm eingezeichnet. Dort konnte dann die Breite dieser Zone ausgemessen werden. Die entsprechenden Maße wurden in ihrer Abhängigkeit von der Tragzeit als Kurve dargestellt.

Methodik zur passiven Dehnung des Kaninchenuterus

Die **passive** Dehnung von Kaninchenuteri wurde mit Bläschen-Kathetern ausgeführt (Abb. 15), die aus kleinen Gummikathetern (CHARRIERE 7) und Fingerlingen selbst hergestellt wurden. Wegen der langen Scheide der Tiere war das Einführen der Bläschen in ein Uterushorn auf natürlichem Wege nicht möglich. Die Tiere mußten deshalb laparotomiert werden. Dann wurde die Scheide kurz vor der Portio eröffnet und das Bläschen durch den Cervicalkanal in ein Uterushorn geschoben und durch eine SHIRODKAR'sche Operation vor dem Herausziehen gesichert. Den Katheter führte man durch die Scheide nach außen. 14 Tage nach der Operation wurde das Bläschen 6 Tage lang täglich durch Einspritzen von 1 ccm Wasser in den Katheter aufgepumpt. 2 Tage nach der letzten Dehnung wurden die Tiere getötet und der Wachstumseffekt durch Mitose-zählungen und Gewichtsbestimmungen im Vergleich zum nicht gedehnten zweiten Horn desselben Uterus beurteilt.

Die Ergebnisse der Untersuchungen über das Wachstum
und die Vergrößerung des Uterus von Ratten und Kaninchen
während der Tragzeit

Ein Studium der Wachstumsvorgänge im Myometrium wäre auch heute noch ohne die histomorphologische Untersuchung undenkbar. Von ihren Möglichkeiten wurde, wie eingangs dargestellt, besonders in den 20iger Jahren

reichlich Gebrauch gemacht. Dabei zeigten sich aber auch die Grenzen dieser Methode besonders im Hinblick auf die objektive und quantitative Beurteilung der hypertrophischen Wachstumsvorgänge. Histologische Bilder von schwangeren und nichtschwangeren Myometrien zeigen deutlich, daß das Schwangerschaftswachstum der Uterusmuskulatur aus zwei qualitativ verschiedenen Anteilen, der Hyperplasie und Hypertrophie besteht.

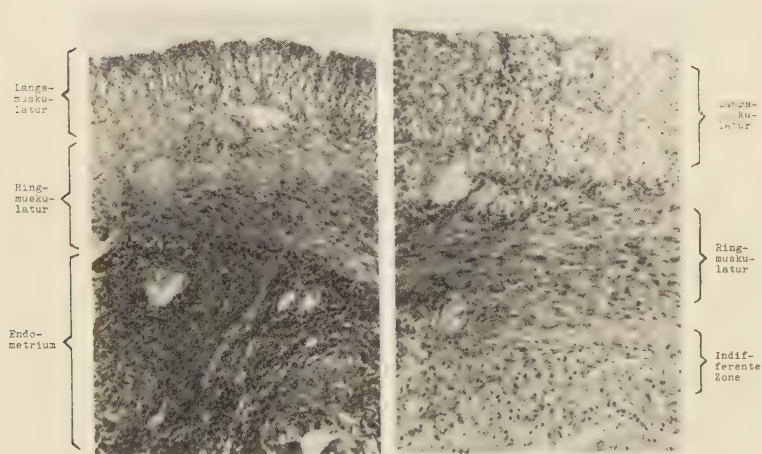


Abb. 3:

Morphokinese des Rattenmyometrium. Links nichtschwanger (Metöstrus), rechts 4. Schwangerschaftstag (ZEISS-Photoautomat. Obj. 16, Optovar 1,25, OK 8)

Im Myometrium einer nichtschwangeren geschlechtsreifen Ratte mit "normal" großen Muskelspindeln (25-30 μ lang, GANDER) findet man nur vereinzelt Mito-

sen und keine indifferente Zone (Abb.3). Das Vergleichspräparat eines schwangeren Tieres zeigt dagegen erheblich vergrößerte Muskelspindeln (bis zu $90\ \mu$, GANDER) und zwischen der Ringmuskelschicht und der verdickten Mucosa eine indifferente Zone mit multipotenten Zellen und vermehrt Mitosen. Zellteilungsvorgänge (Hyperplasie) und Größenunterschiede der Muskelzellen (Hypertrophie) sind die hauptsächlichen Unterschiedsmerkmale zwischen schwangeren und nichtschwangeren Myometrium.

Hyperplasie

Bei den Uteri von Kaninchen wurde die Mitosezahl als Ausdruck der Zellteilungsvorgänge ermittelt. Dabei zeigte sich, daß nicht immer in allen Abschnitten eines Uterushornes dieselbe durchschnittliche Mitosezahl gefunden wurde. Signifikante Unterschiede bestanden zeitweise zwischen dem "Fruchtstück", darunter versteht man den von einer Frucht gedehnten Anteil eines Uterushornes, und dem zwischen zwei "Fruchtstücken" liegenden "Zwischenstück". Vor dem 6. Schwangerschaftstag konnte man nicht zwischen Frucht- und Zwischenstück unterscheiden. Danach wurden diese verschiedenen Uterusanteile getrennt auf ihre Mitosehäufigkeit untersucht (Abb. 4).

Im Anfang einer Schwangerschaft kommt es in allen Uterusanteilen gleichmäßig zu einem "explosiven" Anstieg der Mitosezahl bis etwa zum 40-fachen der Ausgangswerte. Aber vom 6. Schwangerschaftstag ab findet man wieder viel niedrigere Werte, die nurmehr das 4 - 7 fache der Ausgangswerte betragen. Die Fruchtstücke zeigen vom 6. bis 15. Schwangerschaftstag eine höhere Mitoserate als die Zwischenstücke, während

die Mitosezahl der Zwischenstücke zwischen dem 18. und 21. Tag signifikant erhöht ist (Abb. 4).

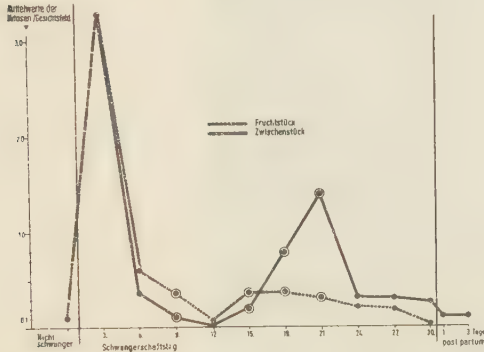
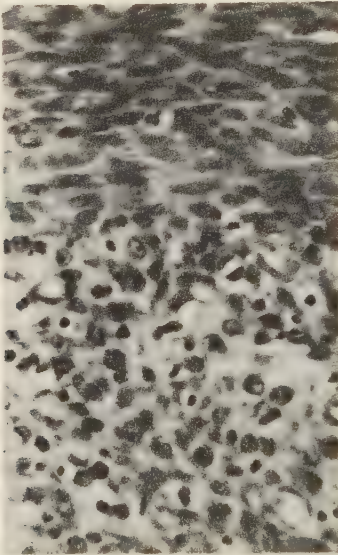


Abb.4: Die Mitosehäufigkeit / Gesichtsfeld im Myometrium schwangerer Kaninchen. Die eingekreisten Kurvenpunkte zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Frucht- und Zwischenstücken.

Wie früher schon ausgeführt wurde, war das Zählen der Mitosen pro Flächeneinheit im Myometrium der Ratten wegen ihrer besonderen topographischen Anordnung nicht möglich. Einen Eindruck von der Lage und Ausdehnung der indifferenten Zone, deren Breite als Parameter für die Neubildung von Zellen Verwendung fand, vermittelt die Abb. 5.

Werden die Breitenmaße dieser Zone als Funktion der Tragzeit dargestellt, so ergibt sich die Kurve in Abb. 6, die einen Eindruck vom Ausmaß der Hyperplasie im Myometrium schwangerer Ratten vermitteln soll. Der steile Anstieg im Anfang der Schwangerschaft erreicht am 5. Tag einen Höchstwert. In der zweiten

Hälfte der Tragzeit wird diese Zone unauffällig
schmal.



Ringmuskulatur-
schicht

Indifferenzzone

Keimling

Abb.5: Indifferente Zone eines Rattenmyometrium am
5. Schwangerschaftstag (ZEISS-Photoautomat,
Obj.40, Optovar 1,25, OK 8)

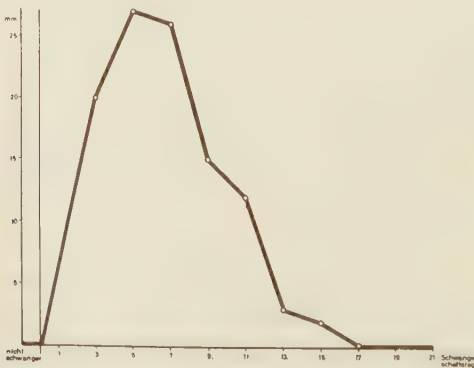


Abb.6: Die mittlere Breite der indifferenten Zone
des Rattenmyometrium im Verlauf einer Schwanger-
schaft.
Ordinate: Breite im Mikrophotogramm in mm (ZEISS-
Photoautomat, Obj.40, Optovar 1,25, OK. 8)

Hypertrophie

Zur quantitativen Beurteilung der Hypertrophie des Myometrium wird zuerst die Massenzunahme der Uterusmuskulatur von Ratten im Verlauf einer Schwangerschaft dargestellt, indem die durchschnittlichen Gewichte des Myometrium als Funktion der Tragzeit aufgetragen werden (Abb. 7). Es war notwendig, außer dem Frischgewicht auch das Trockengewicht der Präparate zu bestimmen, damit gleichzeitig die Frage geklärt werden konnte, ob die bekannte Hydratation des Gewebes während der Schwangerschaft einen beachtenswerten Anteil an dieser Massenänderung hat.

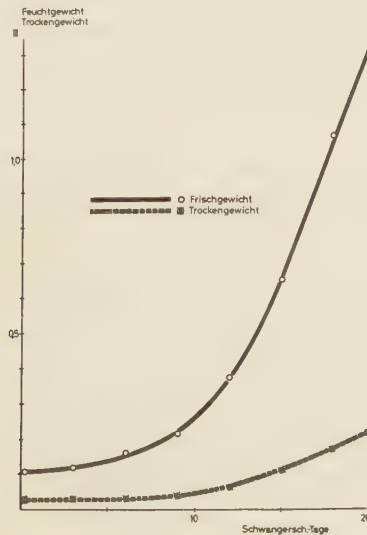


Abb.7: Veränderung des Frisch- und Trockengewichtes des Myometrium eines Uterushornes der Ratte während einer Gravidität.

Die Abb. 7 zeigt wie das Frisch- und Trockengewicht des Myometrium eines Uterushornes im Verlauf der Gravidität zunehmen. Jeder Kurvenpunkt stellt den Mittelwert aus den Gewichten von durchschnittlich 9 verschiedenen Präparaten zu dem entsprechenden Schwangerschaftszeitpunkt dar. Beide Kurven steigen in der ersten Hälfte der Tragzeit nur ganz gering an und werden dann zunehmend steiler. Sie zeigen, daß Frisch- und Trockengewicht des Myometrium einer Ratte in der ersten Hälfte der Schwangerschaft nur wenig, aber gegen Ende außerordentlich rasch zunehmen. Ein normalerweise etwa 0,1 g schweres Uterushorn wiegt am Ende der Zeit durchschnittlich 1,3 g. Das Trockengewicht steigt von 0,02 auf 0,23 g an.

Die Differenz zwischen Feucht- und Trockengewicht ergibt den Wassergehalt des Myometrium. Bis zum Ende der Schwangerschaft hat der Wassergehalt der Uterusmuskulatur, bezogen auf das Frischgewicht, durchschnittlich um 2,3 % zugenommen.

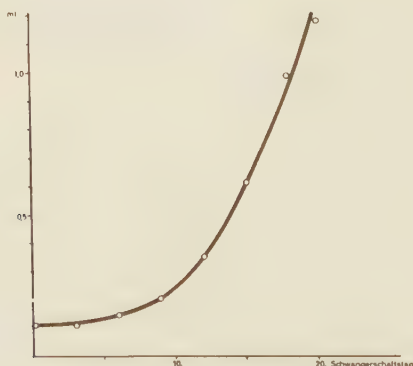


Abb.8: Die Volumenveränderung des Myometrium eines Uterushornes der Ratte während einer Gravidität.

Die Volumenzunahme des Myometrium im Verlauf einer Schwangerschaft geht parallel zu seiner Massenzunahme (Abb. 8). Die einzelnen Kurvenpunkte wurden ebenfalls aus den Mittelwerten der Volumina von durchschnittlich 9 Präparaten zu dem entsprechenden Zeitpunkt der Schwangerschaft errechnet.

Nach den mit Maß und Zahl faßbaren schwangerschaftsbedingten Wachstumsvorgängen im Myometrium (Hyperplasie und Hypertrophie) soll nun an Hand der Gewichts-, Volumen- und Oberflächenveränderung die Vergrößerung des trächtigen Uterushornes im Verlauf der Gravidität dargestellt werden.

Verfolgt man die Gewichts- und Volumenzunahme eines trächtigen Uterushornes bei Ratten im Verlauf einer Schwangerschaft und stellt die einzelnen Meßwerte in Abhängigkeit von der Tragzeit dar, dann bekommt man Gewichts- bzw. Volumenkurven, die praktisch kongruent sind und eine ähnliche Charakteristik zeigen, wie die entsprechenden vom Myometrium gewonnenen Kurven (Abb. 9).

Gleichzeitig mit dem Volumen vergrößert der Uterus auch seine Oberfläche in der prinzipiell gleichen Weise (Abb. 10). Alle drei Kurven (Gewicht, Volumen, Oberfläche) steigen nach einem anfangs flachen Verlauf in der zweiten Hälfte der Tragzeit steil an und zeigen dieselbe Charakteristik. Sie vermitteln einen Eindruck von der gewaltigen Größenänderung des schwangeren Uterushornes, dessen Volumen im Verlauf dieser Zeit von $\sim 0,1 \text{ cm}^3$ auf $\sim 16 \text{ cm}^3$ angestiegen ist, bei einer Oberflächenvergrößerung von $\sim 1,5 \text{ cm}^2$ auf $\sim 47 \text{ cm}^2$.

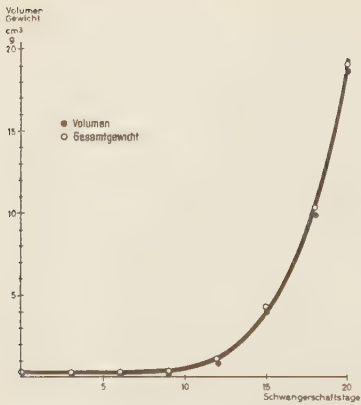


Abb.9: Gewichts- und Volumenveränderung eines trächtigen Uterushornes der Ratte während einer Gravidität.

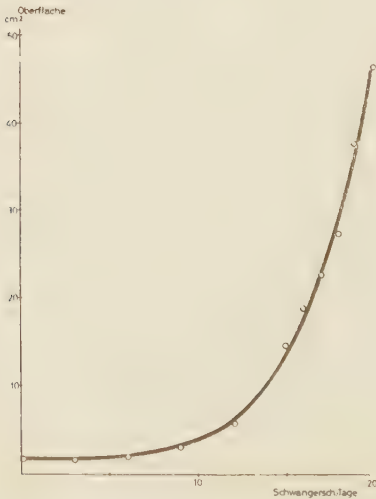


Abb.10: Die Oberflächenveränderung eines trächtigen Uterushornes der Ratte während einer Gravidität.

Diskussion der tierexperimentellen Ergebnisse

Im allgemeinen nimmt man heute an, daß das Wachstum der Gebärmutter nicht vom Anfang bis zum Ende einer Schwangerschaft mit gleichmäßiger Stärke vor sich geht. Viele Autoren (AMATI; v. EBNER; FROBÖSE; GRYNFELT; JOACHIMOVITS; KEIFFER; KOELLIKER; MORALLER, HOEHL und MEYER) glauben, daß das Myometrium besonders im Anfang einer Gravidität stark wächst und später nurmehr geringes oder kein Wachstum nachweisbar ist. Diese Vorstellung stützt sich vor allem auf die Beobachtung von Zellteilungsvorgängen. Ein möglichst vollständiges Bild vom Wachstum der Uterusmuskulatur kann man sich aber erst dann machen, wenn alle im Verlauf einer Gravidität kontinuierlich untersuchten Wachstumsvorgänge in ihrer Abhängigkeit von der Tragzeit gemeinsam dargestellt werden.

Geht man bei der Besprechung der Ergebnisse der Untersuchungen von dem auf Seite 6 aufgeführten Schema zur Definition des Uterusmuskelwachstums in der Schwangerschaft aus, so muß zuerst gezeigt werden, daß sich dieses aus zwei verschiedenen Wachstumsvorgängen zusammensetzt, nämlich aus hyperplastischem und hypertrophischem Wachstum. Ihre Existenz ist für das Myometrium des schwangeren Uterus schon öfter bewiesen worden (FROBÖSE; GANDER; REYNOLDS; SALVATORE; STIEVE). Im histologischen Präparat lassen sich sowohl bei Ratten als auch bei Kaninchen Zellteilungsvorgänge beobachten und deutliche Größenveränderungen der einzelnen Muskelzellen (Abb. 3). Maßangaben über die Größenänderungen der Myometriumzellen haben FROBÖSE und GANDER gemacht.

Das Ausmaß des hyperplastischen Wachstums des "schwangeren" Myometrium zeigen die "Indifferenzzonen-

kurve" (Abb. 6) für die Ratte und die "Mitosekurve" (Abb. 4) für das Kaninchen. Bei beiden Tierarten kommt es sofort nach der Konzeption zu einer lebhaften Hyperplasie im Myometrium, die wahrscheinlich Anschluß an vorbereitende Zellteilungsvorgänge hat, welche in der Brunst des Kaninchens von ANDREI beobachtet wurden. Auch bei der Ratte findet man im Proöstrus Zellen an der schleimhautnahen Grenze der Ringmuskulatur, die denen der indifferenten Zone ganz ähnlich sind und deren Auftreten als eine "zyklische Vorbereitung" des Uterus auf die Schwangerschaft angesehen werden kann. Nach einem initialen Maximum der Hyperplasie ist die Zellteilungshäufigkeit im Myometrium von Ratten und Kaninchen dann den Rest der Schwangerschaft nur wenig größer als im nichtschwangeren Zustand.

Diese Befunde erklären, daß Autoren, welche die Mitosezahl als einziges Kriterium des Muskelwachstums untersucht haben, zu der Meinung kommen mußten, das Myometrium würde nur am Anfang einer Schwangerschaft wachsen.

Das hypertrophische Wachstum des Myometrium nimmt in der Schwangerschaft einen ganz anderen Verlauf als das hyperplastische (Abb. 7). In der ersten Hälfte der Tragzeit findet nur eine geringe Massenvermehrung bei Ratten bis etwa zum Dreifachen des Ausgangsgewichtes statt, dann aber erreicht das Muskelgewicht bis zum Ende der Gravidität im Mittel das Zwölfwache des nichtschwangeren Organs. Die hypertrophische "Wachstumsaktivität" ist also in der zweiten Hälfte der Tragzeit viel größer als am Anfang.

Voraussetzung für die richtige Interpretation dieses Befundes ist allerdings der Nachweis, daß die Substanzvermehrung der wachsenden Muskulatur nur durch "strukturell und funktionell vollwertige lebende Masse" (ROESSLE) stattfindet. Es muß deshalb

die Frage geklärt werden, wie groß der Anteil an der Massenzunahme ist, den der vermehrte Wassergehalt des schwangeren Gewebes ausmacht. Selbst wenn man der durchaus vertretbaren Meinung ist, daß die Hydratation des Gewebes in der Schwangerschaft ein für die Funktion notwendiger Bestandteil der schwangerschaftsbedingten Veränderungen des Myometrium darstellt, die das Gewebe durch Auflockerung im funktionellen Sinne erst richtig vollwertig macht, sollte man doch die Frage klären, welchen Anteil die Wassereinlagerung an der Massenzunahme hat, denn nur dann kann man die eigentliche Wachstumsleistung der Muskelzellen richtig beurteilen.

Dauer der Tragzeit (Tage)	Wassergehalt des Myometrium in % des Frischgewichtes	
	Mittelwert	Standardabweichung
nicht schwanger (Metöstrus)	79,68	$\pm 1,61$
3	81,58	$\pm 0,92$
6	81,65	$\pm 1,24$
9	83,31	$\pm 1,61$
12	84,75	$\pm 0,85$
15	83,62	$\pm 0,74$
18	84,22	$\pm 0,95$
20	83,49	$\pm 0,57$

Tab.1: Wassergehalt des Rattenmyometrium in Prozent des Frischgewichtes im Verlauf einer Gravidität (Mittelwerte von durchschnittlich 9 Präparaten)

Die Gewichtszunahme der getrockneten Präparate zeigt, daß es während einer Schwangerschaft zu einer

echten Vermehrung der Trockensubstanz des Gewebes kommt, die fast proportional der Zunahme des Frischgewichtes verläuft (Abb.7). In der Tabelle 1 findet man keine großen Unterschiede im Wassergehalt des Myometrium schwangerer und nichtschwangerer Ratten, kann aber doch einen Trend im Sinne einer Vermehrung des Wassergehaltes mit zunehmender Gravidität erkennen.

Statistisch läßt sich ein Unterschied zwischen dem Wassergehalt aller Myometriumpräparate der zweiten Hälfte einer Schwangerschaft und dem Wassergehalt des Myometrium nichtschwangerer Tiere (Metöstrus) durch einen t-Test einwandfrei sichern (Metöstrustiere n=19; schwangere Tiere n=33; $t=2,5$; $p=2\%$).

Wassergehalt	83,57 %	:	79,86 %
des Myometrium	schwanger		nichtschwanger

Das bedeutet, daß der Wassergehalt im Myometrium einer Ratte während der Schwangerschaft nicht mehr als 3-4 % des Frischgewichtes zunimmt. RUNGE meint, daß das frei in Gewebsspalten liegende Wasser in grobmechanischer Weise zur Auflockerung des Fasergefüges führt. Er fand auch beim Menschen Unterschiede in den prozentualen Anteilen der Trockensubstanz des Gewebes von schwangeren und nichtschwangeren Frauen (14,7 % zu 22,9 % Trockensubstanz), die allerdings etwas größer sind als die bei der Ratte errechneten (16,4 % zu 20,1 %). Ob auch die für eine Schwangerschaft typischen Veränderungen der elastischen und plastischen Eigenschaften des Myometrium (ZIMMER; ZIMMER, KALHAMMER und CHIANCONE) durch die Erhöhung des Wassergehaltes im Gewebe verursacht wird, ist bis heute noch nicht geklärt.

Wenn nun durch diese Untersuchungen festgestellt wurde, daß der Wassergehalt im Myometrium während der Gravidität nicht mehr als 3-4 % des Frischgewichtes ansteigt, kann man die Massenbestimmung der Uteri als ein

brauchbares Maß für das hypertrophische Wachstum verwenden, da der durch einen veränderten Wassergehalt verursachte Fehler innerhalb des biologischen Streubereiches liegt.

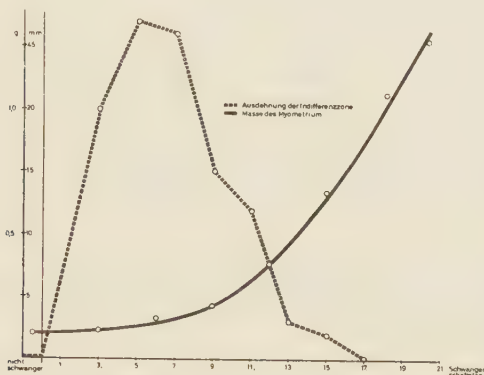


Abb. 11: Vergleich der Ausdehnung der indifferenten Zone mit der Massenzunahme des Myometrium während der Tragzeit einer Ratte.

Faßt man diese analytischen Untersuchungen zusammen und betrachtet das hyperplastische und hypertrophische Wachstum des Myometrium gemeinsam, so fällt dabei auf, daß die größte hyperplastische Aktivität der Zellen zu einer Zeit vorhanden ist, in der es nur zu einer geringen Massenzunahme kommt (Abb. 11 und 12). Andererseits nimmt das Myometrium durch Hypertrophie dann rasch an Masse zu, wenn Neubildungen von Zellen keine große Rolle mehr spielen. Hyperplasie und Hypertrophie sind demnach zwei zumindest zeitlich voneinander unabhängige Größen.

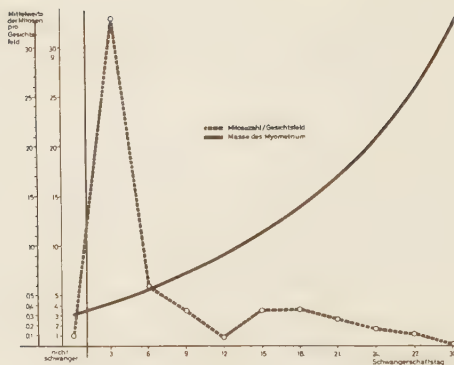


Abb.12: Vergleich der Mitosehäufigkeit mit der Massenzunahme des Myometrium während der Tragzeit eines Kaninchens.

Im Ganzen gesehen hat das Uteruswachstum in der Schwangerschaft also zwei Leistungsmaxima, die gekennzeichnet sind durch eine initiale Hyperplasie und eine gegen das Ende der Tragzeit sich steigernde Hypertrophie. Zu Beginn einer Gravidität wird im wesentlichen das notwendige Zellmaterial "rekrutiert" und bereitgestellt, ohne daß es dabei zu einer wesentlichen Substanzvermehrung kommt. Dann werden diese Zellen in der zweiten Hälfte "zum Einsatz gebracht" und hypertrophieren.

Dieser zweizeitige Einsatz von Hyperplasie und Hypertrophie wurde nur für das Myometrium von Ratten und Kaninchen nachgewiesen. Man kann aber annehmen, daß es sich dabei um ein allgemeines Wachstumsprinzip des schwangeren Uterus handelt.

Um die Korrelationen zwischen dem Uterusmuskelwachstum, das einen der Vergrößerungsfaktoren für den Uterus darstellt, und der Vergrößerung der Gebärmutter

kennen zu lernen, ist es angezeigt, die Volumen- und Oberflächenveränderungen des Uterus mit dem Wachstum des Myometrium zu vergleichen. Die Abb. 9 zeigt, wie das Volumen eines trächtigen Rattenuterushornes in der ersten Hälfte einer Schwangerschaft nur wenig, dann aber sehr rasch zunimmt. Proportional dazu verläuft die Oberflächenzunahme dieses Organs (Abb. 10), die weitgehend vom Volumen abhängig ist. "Volumen- und Oberflächenkurven" des an Größe zunehmenden Uterus zeigen mit ihrem steilen Anstieg in der zweiten Hälfte der Gravidität einen Verlauf, wie er auch für die "Massenzunahmekurve" des Myometrium charakteristisch ist (Abb. 7).

Besonders deutlich kommt die Proportionalität dieser drei Kurven beim Vergleich im relativen Maßstab zum Ausdruck, wenn man die Massen-, Volumen- und Oberflächenzunahme im Verhältnis zum Ausgangswert des nicht schwangeren Organs graphisch darstellt (Abb. 13). Man sieht, daß das hypertrophische Wachstum der Uterusmuskulatur in einem festen Verhältnis zur Größenzunahme des Uterus steht.

Diese Beziehung zwischen Uterusvergrößerung und dem Muskelwachstum sagt aber noch nichts über das Abhängigkeitsverhältnis beider Größen aus. Die Beobachtung, daß das Myometriumgewicht des schwangeren Uterushornes von Ratten mit der Zahl der Früchte zunimmt, spricht aber deutlich dafür, daß die Vergrößerung des Uterus das Ausmaß des Muskelwachstums bestimmt.

Die Darstellung der Wachstumskinetik der Uterusmuskulatur zeigt also, daß das Myometrium über die ganze Schwangerschaft hinweg aktiv wächst. Zuerst kommt es zu einer lebhaften Hyperplasie, ohne wesentliche Massenvermehrung und dann zu einer Hypertrophie, die in einem nachweisbar festen Verhältnis zur Größenänderung des Uterus steht. Die Verschiedenheit dieser beiden Wachstumsvorgänge und ihr zeitlich unterschied-

liches Auftreten können als Hinweis dafür aufgefaßt werden, daß es auch zwei verschiedene Wachstumsstimuli geben muß.

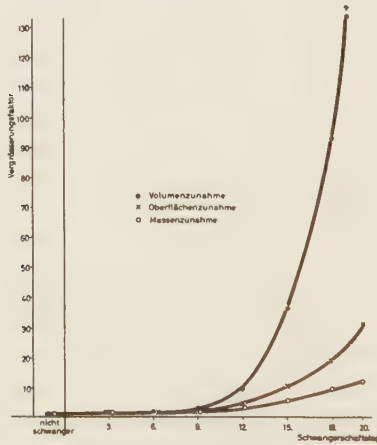


Abb.13:

Vergleich der relativen Volumen- und Oberflächenzunahme des Uterus mit der relativen Massenzunahme des Myometrium (Vergrößerungsfaktor = Ausgangswert).

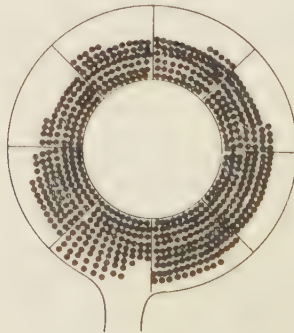


Abb.14:

Topographische Verteilung der Mitosen im Muskelringpräparat (3.Schwangerschaftstag).

Die Ursachen für das Wachstum des Myometrium in der

Schwangerschaft

Viele Autoren (AMATI; FELLNER; FROBÖSE; GOERTTLER; HALBAN; KNAUS; MARKEE, DAVIS und HINSEY; MARKEE, WELLS und HINSEY; REYNOLDS; STIEVE) sind der Meinung, daß das Uterusmuskelwachstum in der Schwangerschaft durch

- 1.) einen chemischen bzw. hormonalen und
 - 2.) einen physikalischen bzw. mechanischen Reiz
- stimuliert wird. Die Ergebnisse der ausgeführten Untersuchungen bestätigen die Existenz dieser beiden Wachstumsstimuli.

Der chemische oder hormonale Reiz

Der Nachweis einer hormonalen Stimulation des Uterusmuskelwachstums in der Schwangerschaft wird im Tierexperiment u.a. durch die Untersuchung der Mitosehäufigkeit im Myometrium von unilateral trächtigen Kaninchen erbracht. Am dritten Tag der Schwangerschaft, dem Höhepunkt der initialen Hyperplasie (s. Abb. 4) findet man im Myometrium des trächtigen Hornes signifikant höhere Mitosewerte als im nichtträchtigen Horn (Tab. 2). Dieser Unterschied ist Ausdruck eines verschieden großen Reizes auf die beiden Uterushörner, der nur dann möglich ist, wenn die Reizübertragung auf dem Blutwege und durch Diffusion vor sich geht und die Entfernung von der Produktionsstätte für beide Hörner verschieden groß ist. Als Wachstumsreiz können bei dieser Reizausbreitung deshalb nur Hormone in Frage kommen, die in diesem Fall vorwiegend im

trächtigen Horn gebildet werden müssen. Würden sie allein in den Ovarien produziert, so müßte der Effekt an beiden Uterushörnern derselbe sein. KNAUS hat früher schon die Ansicht vertreten, daß für die Hormonwirkung allein der Keimling verantwortlich ist.

Anzahl der Mitosen/Gesichtsfeld im Myometrium

Schwangerschaftstag	von	
	unilateral schwangeren Kaninchen	
	trächtiges Horn	nichtträchtiges Horn
3.	10,4	5,8
9.	1,6	0,8

Tab.2: Mitosehäufigkeit im Myometrium des trächtigen und nichtträchtigen Hornes von unilateral schwangeren Kaninchen im Vergleich zum nichtschwangeren Tier.

Daß es eine "lokale Wirkung" der Hormone gibt, die sich sogar innerhalb des Muskelschlauches manifestiert, zeigt die Abb. 14 mit der topographischen Verteilung der Mitosen im Muskelringpräparat eines Fruchtstückes am 3.Schwangerschaftstag. Die Nidationsstellen waren beim Kaninchenuterus ausnahmslos im mesolateralen Anteil des Uterushornes, und dort finden sich auch tatsächlich die meisten Mitosen.

Wenn allgemein angenommen wird, daß die Zellteilungsvorgänge im Anfang einer Schwangerschaft eine Folge des hormonalen Reizes darstellen (FROBÖSE; GANDER; REYNOLDS; STIEVE), so bedeutet das nicht, daß die Hor-

mone nur eine Hyperplasie und keine Hypertrophie hervorrufen können. Schon die allgemein bekannte Vergrößerung des Uterus bei einer Extrauterin gravidität zeigt, daß es allein unter der Hormonwirkung zu einer Hypertrophie des Myometrium kommen kann. Ganz analog dazu gelingt es auch, bei einem nichtschwangeren Uterus in der medikamentösen Pseudogravidität eine echte Massenvermehrung durch die Applikation der entsprechenden Ovarialhormone herbeizuführen (R.KAISER).

Auch im Tierexperiment wurde hypertrophisches Wachstum als Folge einer hormonalen Stimulation von FROBÖSE; v.EBNER; FISCHER-WASELS und BÜNGELER beobachtet. GANDER bestimmte die Größe von Myometriumzellen vor und nach einer Hormonapplikation und fand überzeugende Unterschiede in Länge und Dicke der Einzel-faser.

Eine Vorstellung vom Ausmaß des hypertrophischen Wachstums eines Rattenuterushornes, das während einer Schwangerschaft ausschließlich durch nicht lokale hormonale Stimulation zustandekommt, vermittelt die graphische Darstellung der Massenzunahme des unbundenen Hornes bei einer unilateral schwangeren Ratte (Abb.18 und 19). Während die Hyperplasie den ersten Effekt eines hormonalen Reizes darstellt, kommt es zur Hypertrophie erst ganz allmählich.

Noch nicht erörtert wurde die Frage, wie lange der hormonale Reiz nachweisbar und effektiv ist. Es gibt heute keinen Zweifel mehr darüber, daß die Steroidhormone die ganze Schwangerschaft über vermehrt produziert werden. Der Effekt der hormonalen Stimulation auf die Uterusmuskulatur ist aber begrenzt. Bei Kaninchen kehrt z.B. die anfangs gesteigerte Zellteilungsaktivität schon bis zum 6. Tag wieder fast bis zur Norm zurück und die Massenzunahme des Myometrium läßt sich nicht über ein bestimmtes Maß steigern.

Als unmittelbare Folge eines hormonalen Reizes kommt es also in der Schwangerschaft zu einem hyperplastischen Wachstum des Myometrium und außerdem zu einer geringen und begrenzten Massenzunahme. Die Ansprechbarkeit des "Erfolgsorgans" auf einen hormonalen Reiz scheint begrenzt zu sein.

Der physikalische oder mechanische Reiz

Die Tatsache, daß das Wachstum der Frucht und die Vergrößerung des Uterus genau aufeinander abgestimmt sind, wie u.a. die unterschiedliche Größe dieses Organs bei Zwillings- und Einlingsschwangerschaften zeigt, hat immer schon an einen unmittelbaren Reiz, den die wachsende Frucht durch rein mechanische Dehnung auf die Gebärmutterwand ausübt, denken lassen (KNAUS; MARKEE, WELLS und HINSEY; MARKEE, DAVIS und HINSEY; REYNOLDS; STIEVE). Daß dieser Dehnungsreiz zu Wachstumsvorgängen im Myometrium führt, kann angenommen werden, wenn man bedenkt, daß das Ausmaß des Uterusmuskelwachstums von der Vergrößerung des Uterus abhängig ist.

Unter dem Einfluß SELLHEIM's, der schon erkannte, daß die Vergrößerung des Uterus während einer Schwangerschaft nicht durch eine passive Dehnung, wie z.B. beim Aufblasen eines Gummibläschens, zustande kommt, wurde die Möglichkeit einer passiven Dehnung der Uterusmuskelwand ganz allgemein abgelehnt (GOERTTLER; STIEVE u.a.). Damit kam es solange zu keiner anerkannten Vorstellung von dem "von der Frucht ausgehenden Reiz", bis 1936 REYNOLDS und KAMINESTER zeigen konnten, daß bei Ratten die passive Dehnung der Uteruswand, die durch Einführen kleiner Kugeln in den Uterus erzeugt wurde, zu Mus-

kelwachstum führt.

Dieses Experiment beweist aber nur ein "Dehnungswachstum" bei der Ratte. Es gibt aber keine Antwort auf die Frage, ob in der Schwangerschaft physiologischer Weise ein Dehnungsreiz vorhanden und für die Wachstumsstimulation des Myometrium tatsächlich von Bedeutung ist. Ebenso wenig ist damit geklärt, ob das an der Ratte gewonnene Ergebnis auf andere Tiere bzw. den Menschen übertragen werden kann.

Im folgenden soll nun gezeigt werden, welchen Effekt eine Dehnung des Uterus beim Kaninchen hat. Bei diesen Experimenten wurde im Gegensatz zu REYNOLDS und KAMINESTER, die eine einmalige Dehnung durchführten, der Uterus langsamer und stufenweise gedehnt.

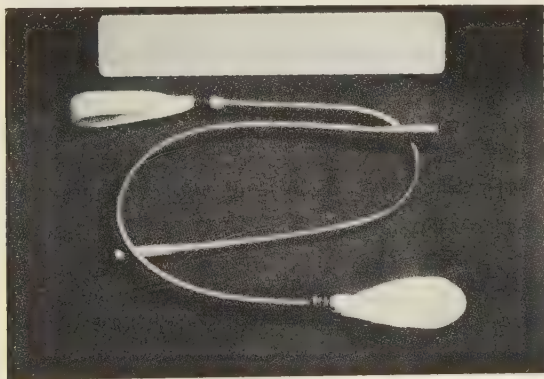


Abb. 15: Bläschenkatheter zur experimentellen Dehnung von Kaninchenuteri.

Wie in der Methodik beschrieben, wurde eines der beiden Hörner des Kaninchenuterus mit Hilfe eines in Abb. 15 abgebildeten Bläschenkatheters durch tägliche

Vergrößerung des Bläschen-Volumens 6 Tage lang um je 1 ccm gedehnt. 2 Tage nach der letzten Dehnung wurde das Tier getötet und der Wachstumseffekt durch Mitosezählungen und Gewichtsbestimmungen im Vergleich zum nichtgedehnten zweiten Horn desselben Uterus beurteilt.

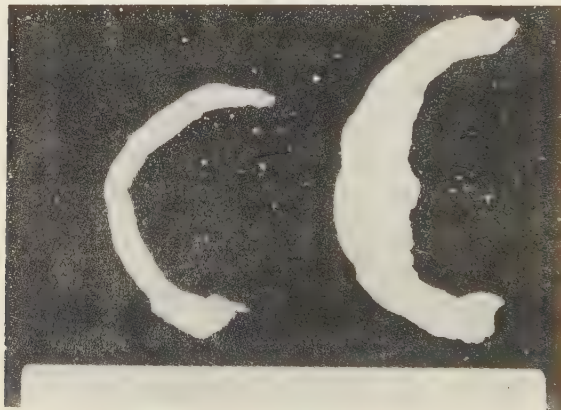


Abb.16: Vergleich eines künstlich gedehnten Uterushornes mit dem nichtgedehnten desselben Uterus beim geschlechtsreifen Kaninchen nach der Fixierung in Formalin.

Diese Dehnungsexperimente wurden an geschlechtsreifen und kastrierten Kaninchen ausgeführt. Schon bei der makroskopischen Beurteilung der Versuchspräparate fallen große Massenunterschiede zwischen den gedehnten und ungedehnten Präparaten auf, ganz gleich ob es sich um die hormonstimulierten Uteri von geschlechtsreifen Tieren handelte (Abb.16) oder um das atrophische Organ eines Kastraten, das vom Einfluß der Hormone ausgeschlossen ist (Abb.17).

Das aus einem Dehnungsreiz resultierende Wachstum

war vom Ausmaß der Dehnung abhängig. Man kann dies für die hypertrophischen Wachstumsvorgänge besonders eindrucksvoll bei der Betrachtung des gedehnten Hornes eines Kastratenuterus feststellen (Abb.17).

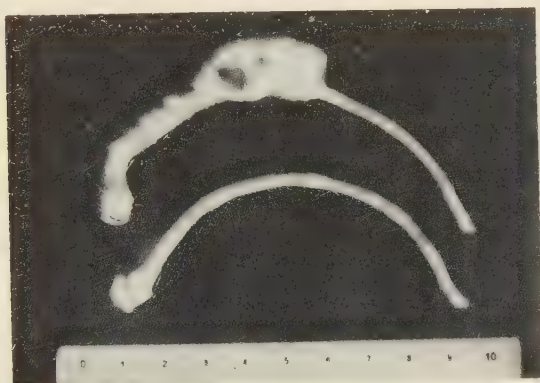


Abb.17: Vergleich eines künstlich gedehnten Uterushornes mit dem nichtgedehnten desselben Uterus beim kastrierten Kaninchen.

Der portionnahe Anteil wurde vom Gummikatheter nur wenig gedehnt und zeigt deshalb ein viel geringeres Wachstum, als der vom Bläschen weiter gedehnte Teil des Uterushornes. Dieser Befund zeigt eindeutig, daß die Größenzunahme des Uterus das Ausmaß des hypertrophischen Myometriumwachstums bestimmt. Ein Dehnungsreiz führt aber beim Uterusmuskel nicht nur zur Hypertrophie, sondern auch zu hyperplastischem Wachstum. Das kann durch einen Vergleich der Ergebnisse von Mitosezählungen im gedehnten und nicht gedehnten Uterushorn bewiesen werden (s.Tab.3)

Versuchsgruppe	Zahl der Versuchstiere	mittlere Mitosezahl/Gesichtsfeld im Myometrium des	
		passiv gedehnten Uterushornes	nichtgedehnten Uterushornes
geschlechtsreife Kaninchen	3	3,95	0,09
kastrierte Kaninchen	2	1,10	0,06

Tab.3: Vergleich der Mitosen in passiv gedehnter und nichtgedehnter Uterusmuskulatur geschlechtsreifer und kastrierter Kaninchen.

Beim geschlechtsreifen Tier findet man im Bereich der passiv gedehnten Abschnitte des Uterushornes am 2. Tag nach der letzten Dehnung die Zahl der Mitosen fast 40 mal höher als im nichtgedehnten Horn, und selbst die Kastraten zeigen einen zwanzigfachen Unterschied in der Mitosezahl dieser verschiedenen Uterusabschnitte.

Unabhängig davon ermöglichen die Zahlenwerte der Tab.3 eine weitere Aussage. Die ebenfalls statistisch gesicherten Unterschiede in der Mitosehäufigkeit der gedehnten Uteri von Kastraten und geschlechtsreifen Tieren zeigen, daß das von einer Hormonwirkung ausgeschlossene Myometrium weniger stark auf einen Dehnungsreiz antwortet als der Uterus geschlechtsreifer Tiere. Man muß demnach den Steroidhormonen eine das Dehnungswachstum variierende Wirkung zusprechen.

Nachdem der Effekt einer künstlichen Dehnung des Myometrium demonstriert wurde, gilt es jetzt zu untersuchen, ob in der Schwangerschaft eine "aktive Weiterstellung" des Uterus (SELLHEIM) ohne jede Dehnung der Muskelwand eintritt oder ob eine Dehnung des Myometrium

als Wachstumsstimulus eine Rolle spielt.

Voraussetzung für die Dehnung der Wand eines Hohlorgans ist ein Überdruck im Innern. Druckmessungen im Fruchtwasser bei Kaninchen haben Werte zwischen 5 - 8 mmHg ergeben. Auch beim Menschen besteht im nicht kontrahierten Uterus ein intrauteriner Druck von ~ 10 mmHg gegen Ende der Zeit. Solange aber ein solcher Druck im Lumen eines Uterus besteht, muß seine Wand gedehnt werden und unter Spannung stehen.

Die Frage, ob diese in der Schwangerschaft bestehende Dehnung des Uterus als Wachstumsreiz für das Myometrium von Bedeutung ist, wurde im Experiment an unilateral schwangeren Ratten untersucht.

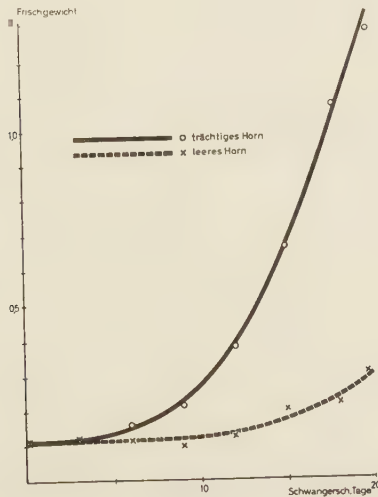


Abb.18: Vergleich der Frischgewichtszunahme des Myometrium des trächtigen mit dem leeren Horn einer unilateral schwangeren Ratte.

Auf das Myometrium des trächtigen Hornes wirkt der nachgewiesene hormonale Wachstumsreiz, und außerdem besteht eine nachweisbare Dehnung der Muskelwand. Abgesehen von der lokalen Wirkung stimuliert derselbe Hormonreiz das Wachstum des nicht trächtigen Myometrium; allerdings fehlt hier jegliche Dehnung der Muskulatur. Auf den Abb. 18 und 19 kann man nun erkennen, daß große Unterschiede zwischen der Massenzunahme (Trocken- und Frischgewicht) des trächtigen und nicht trächtigen Hornes bestehen, die, abgesehen von der lokalen Hormonwirkung auf das trächtige Horn, nur auf den Einfluß der Dehnung zurückgeführt werden können.

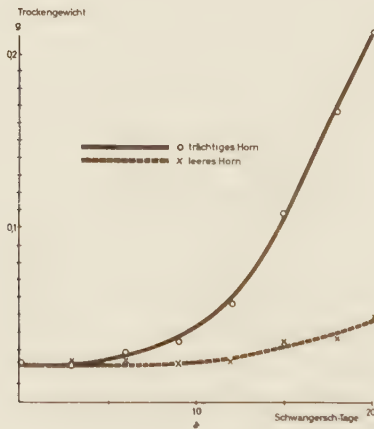


Abb. 19: Vergleich der Trockengewichtszunahme des Myometrium des trächtigen mit dem leeren Horn einer unilateral schwangeren Ratte.

Der lokale Hormoneffekt wirkt sich auf das hyperplastische Muskelwachstum des trächtigen Uterushornes in der Verdoppelung der Mitosezahl gegenüber dem nicht

trächtigen Horn aus, er ist aber auf das hypertrophische Wachstum weit weniger wirkungsvoll. Unter voller Berücksichtigung dieser unterschiedlichen Hormonwirkung auf die beiden Uterushörner kann man dennoch feststellen, daß der mechanische Dehnungsreiz für das hypertrophische Wachstum des Myometrium in der Schwangerschaft eine große Rolle spielt.

Will man sich in quantitativer Hinsicht über den Effekt der beiden Wachstumsreize informieren, so vermitteln die Abb. 18 und 19 einen Anhalt für die Größe der von den einzelnen Reizen stimulierten Anteile des Gesamtwachstums. Sieht man wieder von der lokalen hormonalen Wirkung ab, so ist die Massenzunahme des nicht trächtigen Hornes identisch mit dem hormonal stimulierten Anteil des Gesamtwachstums eines Myometrium und die Differenz zwischen den Gewichten des leeren und trächtigen Hornes entspricht dem durch mechanischen Reiz stimulierten Wachstum .

Die beiden Kurven der Abb. 18 und 19 zeigen also, daß durch den mechanischen Dehnungsreiz ein viel größerer Anteil des Gesamtwachstums stimuliert wird, als durch den hormonalen Reiz. Die heute noch weit verbreitete Vorstellung, daß das Uterusmuskelwachstum in der Schwangerschaft "eine hormonale Angelegenheit" sei, besteht sicher nicht zurecht.

Schließlich soll noch gezeigt werden, daß ein mechanischer Reiz auch in der Schwangerschaft hyperplastisches Wachstum stimulieren kann. Bei den Untersuchungen über die Mitoseaktivität des Myometrium schwangerer Kaninchen fiel auf, daß gegen den 18. Schwangerschaftstag die zwischen zwei Früchten gelegenen Uteruspartien plötzlich eine größere Zellteilungsaktivität aufwiesen als die benachbarten Anteile, die eine Frucht einschlossen (Abb.4). Um diese Zeit werden diese sogenannten "Zwischenstücke" durch

die daneben liegenden immer größer werdenden Früchte gedehnt. Die erhöhte Mitosezahl/Gesichtsfeld kann also als Ausdruck eines durch mechanische Dehnung stimulierten hyperplastischen Wachstums in der Schwangerschaft aufgefaßt werden.

Zusammenfassend ergibt sich für die Stimulation des Uterusmuskelwachstums in der Schwangerschaft folgendes Bild: Zu Beginn einer Gravidität führt der hormonale Reiz zu lebhaftem hyperplastischen Wachstum, das zu einer Bereitstellung von Zellen führt. Während dieser Reiz gegen die Mitte der Gravidität immer weniger wirksam wird, beginnt der mechanische Dehnungsreiz besonders dann in der 2. Hälfte der Tragzeit proportional zur Vergrößerung des Uterus effektiv zu werden und die Hypertrophie der vorhandenen Muskelzellen herbeizuführen.

Der Wirkungsmechanismus der Wachstumsreize

Im letzten Abschnitt wurden die Wachstumsreize qualitativ charakterisiert, ihre Existenz bewiesen, die Wirkungsdauer abgegrenzt und ihr Effekt analysiert und quantitativ unterschieden. Der Mechanismus, über den diese Wachstumsreize zur Wirkung kommen, ist noch weitgehend ungeklärt, so daß man sich heute nur eine sehr lückenhafte Vorstellung von der "Koppelung" zwischen Reiz und Wachstum machen kann.

Der hormonale Reiz

Aus allgemein bekannten Hormonwirkungen auf das Gewebe kann man Hinweise auf Zusammenhänge bekommen,

die zwischen einem hormonalen Wachstumsstimulus und dem Wachstum bestehen. Man weiß z.B., daß Ovarialhormone zur Hyperämie (ASTWOOD; DAVIS; FAGIN und REYNOLDS; JACOBSEN; I.H.KAISER; MARKEE; POMPEN) und Gefäßproliferation (BURACK; LANSIN und WRIGHT; RAMSEY; REYNOLDS; WOLFE) im Uterusgewebe führen können. Die Hyperämie, zu der es auch infolge einer vermehrten Gefäßproliferation im Gewebe kommen kann, führt zu einer Stoffwechselsteigerung, die eine Voraussetzung für Wachstumsvorgänge darstellt. H.G.MÜLLER konnte den gesteigerten Stoffwechsel im Myometrium schwangerer Uteri durch vermehrten Einbau von Eiweißkörpern nachweisen. Diese Hormoneffekte können aber nur erste Schritte auf dem Weg vom Wachstumsreiz zum Wachstumserfolg darstellen, einem Weg, dessen weiterer Verlauf unbekannt ist.

Ebensowenig weiß man, warum der hormonale Wachstumsstimulus nur selektiv auf die Uterusmuskulatur wirkt. Während das Rattenmyometrium im Verlauf einer Schwangerschaft seine Masse allein unter der Hormonwirkung durch Wachstum fast verdreifacht (Abb.18), bleiben alle anderen glatten und quergestreiften Muskeln ohne einen ähnlichen Effekt.

Die Antwort auf diese noch offenen Fragen wird sicher einmal bei der Klärung der biochemischen Vorgänge gefunden werden, die eng mit den spezifischen Teilungsvorgängen der Zellkerne verbunden sind.

Der mechanische Reiz

Die quantitativen Untersuchungen über den Effekt der beiden Reizarten haben gezeigt, daß das Schwangerschaftswachstum eines Uterus zum größten Teil durch einen mechanischen Reiz stimuliert wird. Damit kommt dem

Mechanismus des Dehnungsreizes eine besondere Bedeutung zu.

Am Anfang einer mechanischen Wachstumsstimulation steht die passive Dehnung des Muskels. Diese löst eine Folge von Reaktionen aus, die vorwiegend zur Hypertrophie, aber auch zu einer Hyperplasie des Gewebes führen. Nur die Ermittlung der Einzelvorgänge kann ein Bild vom Wirkungsmechanismus dieses mechanischen Wachstumsreizes vermitteln. Zur Erklärung der Einzelvorgänge müssen bekannte muskelphysiologische Beobachtungen herangezogen werden.

Wie bei anderen quergestreiften und glatten Muskeln gibt es auch für das Myometrium zwei Verkürzungsformen, eine "phasische" Verkürzung für kurzdauernde Kontraktionen (Wehen), die durch tetanische Impulse unterhalten werden (BOZLER; BRUNE und KOTOWSKI; BURNSTOCK; BÜLBRING; ECCLES und MACLADERY; GREVEN; JUNG, HOLMANN; MELTON; REICHEL; WEST und LANDA, WOODBURY), und eine "tonische" für langandauernde reversible Verkürzungszustände (RECKENSTEIN, GASSER, JUNG, REICHEL, SOMMER-LAMP). Im phasischen System steht die Spannung eines Muskels in einer festen Beziehung zum Ruhepotential und zur Spontanaktivität. Bei sinkenden Membranpotentialen nimmt die Erregungsfrequenz zu und die Spannung steigt an (HOLMANN; JUNG). Die gegenseitige Abhängigkeit gilt auch im Falle einer Änderung der Muskelspannung. Wird diese erhöht, so kommt es zu einer Senkung des Membranpotentials (BÜLBRING) und die Erregungsfrequenz nimmt zu (HERTER).

Da der mechanische Wachstumsreiz über eine passive Dehnung der Uteruswand zu einer Spannungserhöhung im Muskel führt, kann man im Myometrium die eben ausgeführten elektrophysiologischen Folgen erwarten. Es muß zu einer Senkung des Ruhepotentials und der Erregungsschwelle kommen, die zu einer Steigerung der Erregungsbildung und damit zu einer vermehrten Spontanaktivität führt. Die Untersuchungen von KAO können heute zur Be-

stätigung der Richtigkeit dieser Folgerungen angeführt werden. Er hat bei einseitig tubenunterbundenen Kaninchen Elektroden in das Myometrium beider Uterushörner implantiert und die Aktionspotentiale während einer einhörnigen Schwangerschaft abgeleitet. Im trächtigen Uterushorn stiegen die Frequenz und Amplitude der Aktionspotentiale im Verlauf der Schwangerschaft immer mehr an. Am sterilen Horn fehlte diese auffällige Aktivitätssteigerung während der Tragzeit fast völlig. Die Steigerung der Spontanaktivität im schwangeren Myometrium ist also eine wichtige Voraussetzung für die Erklärung seines schwangerschaftsbedingten Wachstums.

Durch Stoffwechseluntersuchungen wurde weiterhin festgestellt (BRECHT, UTZ und LUTZ; REICHEL), daß der Sauerstoffverbrauch und die CO_2 -Produktion eines ruhenden Muskels mit zunehmender elastischer Dehnung um das Zwei- bis Vierfache ansteigen können. Man bezeichnet diesen Vorgang als FENG-Effekt. Plastische Verlängerungen verändern den Sauerstoffverbrauch nicht.

Durch die elastische Dehnung eines Muskels kommt es also auf zweifache Weise zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf, einmal durch die Zunahme der Spontanaktivität infolge einer durch Spannungserhöhung bedingten Erniedrigung des Ruhepotentials und zum anderen durch den FENG-Effekt.

Daß im Uterusmuskel während der Wirkungsdauer des mechanischen Wachstumsreizes tatsächlich eine Spannungserhöhung durch elastische Dehnung vorhanden ist, beweisen Druckmessungen im Fruchtwasser. Im nichtkontrahierten schwangeren Uterus des Menschen fanden ALVAREZ und CALDEYRO-BARCIA gleichmäßig Werte zwischen 8 und 12 mmHg. Eigene Untersuchungen an Kaninchen ergaben im Fruchtwasser Druckwerte zwischen 5 und 8 mmHg. Diese, wenn auch geringen intrauterinen Drucke sind nur bei einer elastischen Dehnung der Muskelwand möglich.

Es bleibt nun in der Kette dieser Befunde noch die Lücke zwischen der nachgewiesenen Stoffwechselsteige-

rung und der Auslösung der hyperplastischen und hypertrophischen Wachstumsvorgänge zu schließen. R. WAGNER hat die Gewebsbildung als einen biologischen Regelvorgang dargestellt und an einer Reihe von eindrucksvollen Beispielen zeigen können, daß ein Sauerstoffmangel innerhalb einer Zelle zur Auslösung von Zellteilungsvorgängen führt. Es kann angenommen werden, daß dieses biologische Grundprinzip auch für das schwangerschaftsbedingte hyperplastische Uterusmuskelwachstum Anwendung findet.

Das Zustandekommen eines Sauerstoffmangels in den gedehnten Muskelfasern läßt sich zwanglos durch den raschen Anstieg des Sauerstoffverbrauches infolge der besprochenen Stoffwechselsteigerung und des FENG-Effektes erklären, wenn die oxydativen Stoffwechselprozesse im Innern der Zelle plötzlich mehr Sauerstoff verbrauchen als durch Diffusion angeliefert werden kann. Unter diesen Umständen kommt es besonders in den zentralen Partien des Zelleibes zu anoxybiotischen Prozessen, die zur Zellteilung führen. Es ist bekannt, daß die Freisetzung mechanischer Energie beim Muskel aufs engste mit anoxybiotischen Stoffwechselreaktionen verbunden ist (R.WAGNER). Außerdem können für solche Vorgänge noch übergeordnete hormonale Einflüsse von Bedeutung sein, wie dies von R.WAGNER am Beispiel der Erythrozytenneubildung erklärt wurde.

Demnach bleibt anzunehmen, daß der auslösende Faktor für die , durch einen mechanischen Reiz stimulierte H y p e r p l a s i e des Myometrium eines schwangeren Uterus ein vorübergehender relativer Sauerstoffmangel in der Zelle ist, der durch eine rasche Steigerung des Zellstoffwechsels hervorgerufen wird. Diese Stoffwechselsteigerung ist andererseits aber auch die Ursache der durch den mechanischen Reiz stimulierten H y p e r t r o p h i e der vor-

handenen Muskelzellen. Das geht aus den autoradiographischen Untersuchungen von H.G. MÜLLER hervor, der nicht nur besonders im 2. Drittel der Schwangerschaft einen erhöhten Eiweißumsatz in der Uterusmuskulatur nachweisen konnte, sondern auch den vermehrten Einbau von Eiweißkörpern in das Myometrium.

Die passive Dehnung des Myometrium in der Schwangerschaft, die als Ursache der mechanischen Wachstumsstimulation angesehen werden muß, scheint also nur ein *p a s s i v e r* Vorgang für den Muskel zu sein. In Wirklichkeit wird dadurch eine Folge von *a k t i v e n* Reaktionen gestartet, die letzten Endes zu einem Muskelwachstum führen, das nach dem Gesagten nichts anderes als eine "Aktivitäts- oder Arbeitshypertrophie" darstellt.

Man kann dem entgegenhalten, daß der Uterus während der Schwangerschaft im allgemeinen "ruhiggestellt" und keine kontraktile Leistung feststellbar sei. Dieser Eirwand bezieht sich aber nur auf die Motilität des ganzen Organs, während die zum "Dehnungswachstum" führenden Vorgänge sich an der Einzelfaser abspielen müssen, ohne daß sie nach außen zur Geltung kommen. Es sind immer nur die am kürzesten verspannten Fasern des Systems, die gedehnt und dann zwangsläufig dieser beschriebenen Folge von Reaktionen unterworfen werden.

Bei diesem Prinzip wird der mechanische Wachstumsreiz für jede einzelne Zelle verschieden groß, je nachdem wie stark sie gedehnt wird. Das ist sicher auch die Ursache für die auffällige, verschieden starke Vergrößerung der Myometriumzellen in der Schwangerschaft wie sie von STIEVE in Uteri von Menschen und von Nagetieren beobachtet wurde.

Für diese Vorstellung spricht aber auch die Beobachtung von JUNG, daß die Ruhepotentiale der Einzelfasern im schwangeren Myometrium spontan in großen Schwankungen pendeln. Die Ursache dafür kann nur ein verschieden hoher Spannungszustand der einzelnen Muskel-

fasern sein, der zu entsprechenden Unterschieden der Membranpotentiale führt.

Dem Prinzip nach muß das durch einen mechanischen Dehnungsreiz stimulierte Wachstum als eine "Arbeits- oder Aktivitätshypertrophie" aufgefaßt werden, das durch Hypertrophie und Hyperplasie des Gewebes zustandekommt. Dies gilt für den überwiegenden Teil des Myometriumwachstums während der Schwangerschaft.

Die Vergrößerung und das Wachstum der schwangeren menschlichen Gebärmutter

(Vergleiche mit dem Rattenuterus)

In den ersten Wochen einer Schwangerschaft orientiert sich der Arzt im allgemeinen durch die bimanuelle Untersuchung über die Größenzunahme eines Uterus. Später gibt der Fundusstand darüber Auskunft. Genauere Methoden zur routinemäßigen Größenbestimmung eines menschlichen Uterus in vivo gibt es nicht. So kommt es, daß wir bei der Orientierung über die Vergrößerung der menschlichen Gebärmutter im Verlauf einer Gravidität fast ganz auf Angaben aus der Literatur angewiesen sind (AHLFELD; BUMM; GILLESPIE; GROSSER; RAUBER-KOPSCH; RAUEN; STIEVE), die an der Leiche oder, ohne Rücksicht auf die Gefahr einer Frucht- oder Erbgutschädigung, durch Röntgenuntersuchungen gewonnen wurden.

GILLESPIE ließ bei 15 Frauen in regelmäßigen Zeitabständen von der 18. Schwangerschaftswoche ab laterale und anteriorposteriore Röntgenübersichtsaufnahmen anfertigen und veröffentlichte Skizzen von Uteri zu verschiedenen Zeitpunkten der zweiten Hälfte einer Schwangerschaft, die maßstabgetreu nach diesen Röntgenaufnahmen

gezeichnet wurden. Die aus diesen Skizzen ermittelten Meßwerte sind in der Tab. 4 aufgeführt und stellen neben Angaben von STIEVE und eigenen Meßwerten, die an Operationspräparaten gewonnen wurden, die Grundlage der folgenden Betrachtungen dar.

Schwangerschaftswoche	Längsachse* cm	Querachse* cm
nichtschwangerer Uterus	[5,5] (3,9)	[4,0] (4,2)
20.	13,3	10,5
21.	17,0	11,0
23.	18,8	11,5
25.	21,6	11,7
27.	23,0	11,7
29.	23,9	12,3
32.	27,1	14,3
38.	27,6 (28,8)	15,6 (25,5)

Tab.4: Die Größenveränderung des Corpus uteri der Frau während einer Gravidität.

Maße in () = nach Angaben von STIEVE; Maße in [] = eigene Meßwerte; alle anderen Maßangaben wurden aus den Skizzen der Arbeit GILLESPIE entnommen (Umrechnungsfaktor von der Bildgröße zur wirklichen Größe, $k = 4,6$).

Errechnet man nach der in der Methodik (Formel 5 und 6) für ein Rotationsellipsoid angegebenen Formel die O b e r f l ä c h e des menschlichen Uterus aus

*) Die Längsachse wurde vom inneren Muttermund bis zum Fundus uteri gemessen und das Maß der Querachse entsprach dem weitesten Abstand in der Breite des Corpus uteri.

den in der Tabelle 4 angegebenen Maßen und stellt sie als Funktion der Schwangerschaftsdauer dar, dann bekommt man das Diagramm in Abb. 20.

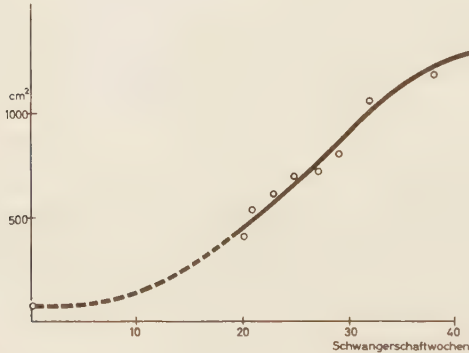


Abb.20: Die Oberflächenveränderung eines menschlichen Uterus während einer Gravidität.

Das Volumen des menschlichen Uterus, nach der Formel für das Rotationsellipsoid errechnet (Formel 6), zeigt in der Gravidität eine Zunahme entsprechend der graphischen Darstellung in Abb. 21.

Besonders schwer läßt sich die Massenzunahme des menschlichen Myometrium in der Schwangerschaft darstellen, da die notwendigen Meßwerte bisher nur in geringer Zahl an Leichenpräparaten gewonnen wurden und diese innerhalb der biologischen Streubreite stark variieren. Eine in Abb. 22 gezeigte Kurve versucht, allen in der Literatur gefundenen Angaben gerecht zu werden (GILLESPIE; WEIBEL, STIEVE). Diese Kurve kann nur mit allem Vorbehalt demonstriert werden. Sie soll lediglich die Größenordnung zeigen, in der sich das Wachstum des menschlichen Myometrium bewegt.

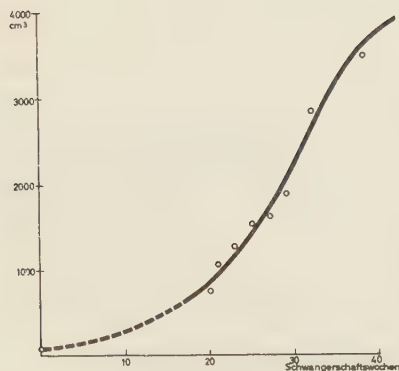


Abb.21: Die Volumenveränderung eines menschlichen Uterus während einer Gravidität.

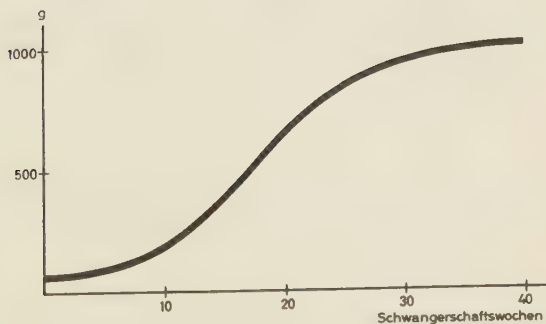


Abb.22: Die Massenzunahme des Myometrium menschlicher Uteri während der Gravidität ("Mittelwerte" aus Literaturangaben).

Die wesentliche Vergrößerung des menschlichen Uterus, die in der Abb. 20 und 21 durch die Volumen- und Oberflächenveränderung dargestellt wurde, beginnt erst im zweiten Schwangerschaftsdrittel. Sie nimmt rasch bis zum Ende der Gravidität zu. Kurz vor der Geburt werden alle Kurven etwas flacher und zeigen eine "Sättigung".

Am Ende einer Schwangerschaft errechnet man eine Oberflächenausdehnung von $1\,200 - 2\,300\text{ cm}^2$ für ein Organ, dessen Oberfläche normalerweise nur $55 - 63\text{ cm}^2$ beträgt. Das Volumen nimmt in derselben Zeit von $36 - 46\text{ cm}^3$ bis zu einer Größe zwischen $4\,000$ und $9\,800\text{ cm}^3$ zu.

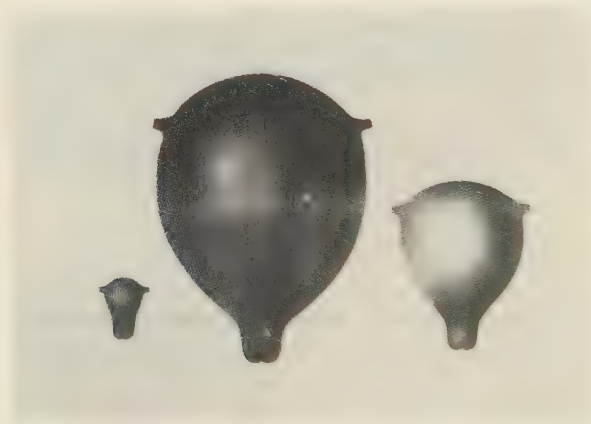


Abb.23: Darstellung der Größenänderung eines menschlichen Uterus während der Schwangerschaft (Uterus im nichtschwangeren, schwangeren und post partum Zustand).

Diesen gewaltigen Größenwechsel des Uterus innerhalb einer Gestationsperiode kann man sich besonders gut vor Augen führen, wenn der Uterus in seinen verschiedenen Funktionsstadien proportionsgerichtet aufgezeichnet wird

(Abb.23) oder wenn die Maßunterschiede in geläufigen Dimensionen dargestellt werden (s.Abb.24 und 25).

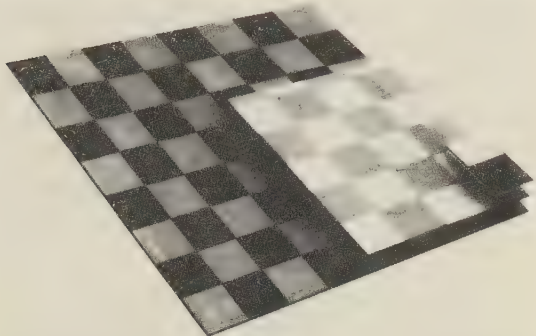


Abb.24: Schematische Darstellung der Oberflächenunterschiede der menschlichen Gebärmutter (von oben nach unten: im nichtschwangeren, post partum und schwangeren Zustand).

Kurz vor der Geburt erreicht die Oberfläche der Gebärmutter eine Ausdehnung, die dem 20 bis 40-fachen und post partum dem 11 bis 13-fachen der Oberfläche des nichtschwangeren Uterus entspricht.

Im hochschwangeren Zustand ist das Volumen der menschlichen Gebärmutter 100- bis 200mal größer als vor der Schwangerschaft und nach der Geburt 40 bis 50mal.

Um Rückschlüsse aus den Ergebnissen der tierexperimentellen Untersuchungen auf die Funktion der menschlichen Gebärmutter ziehen zu können, sollte zuvor geprüft werden, ob die Wachstumsvorgänge im Myometrium schwangerer Tiere mit dem schwangerschafts-

bedingten Muskelwachstum menschlicher Uteri überhaupt vergleichbar sind. In diesem Zusammenhang muß zuerst einmal untersucht werden, ob das Wachstum des menschlichen Myometrium qualitativ gleich ist wie bei den verwendeten Versuchstieren und sich auch quantitativ bezogen auf das nichtschwangere Organ in derselben Größenordnung wie bei diesen Versuchstieren abspielt.

STIEVE konnte durch ausgiebige Untersuchungen an 85 schwangeren und frisch entbundenen menschlichen Uteri zeigen, daß auch beim Menschen in der Schwangerschaft hyperplastisches und hypertrophisches Wachstum des Myometrium stattfindet.

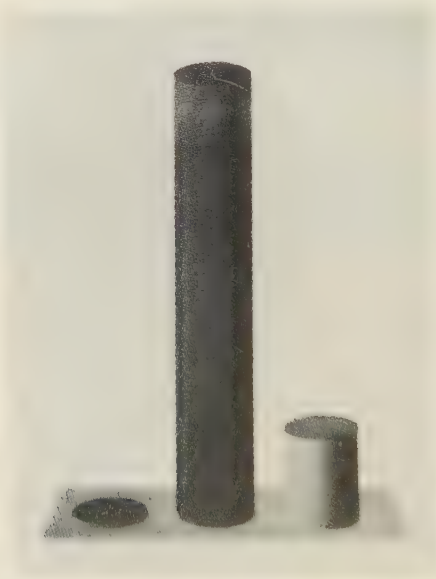


Abb.25: Schematische Darstellung der Volumenunterschiede der menschlichen Gebärmutter (von links nach rechts: im nichtschwangeren, schwangeren und post partum Zustand).

Ein qualitativer Wachstumsunterschied gegenüber dem Uterus der Versuchstiere besteht also nicht.

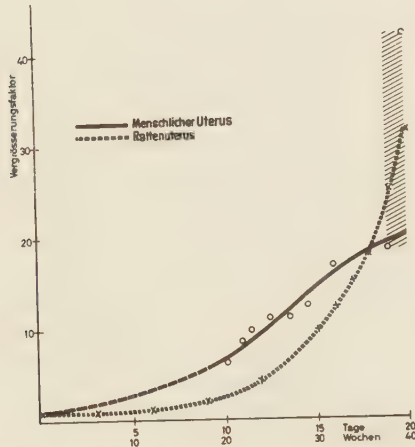


Abb.26: Die relative Oberflächenänderung des menschlichen und des Rattenuterus während einer Gravidität (Vergrößerungsfaktor = Oberflächenmaß des nichtschwangeren Organs; Oberflächenkurve des menschlichen Uterus nach Meßwerten aus GILLESPIE; der Meßpunkt am oberen Ende des schraffierten Streubereiches nach Angaben STIEVES).

Vergleicht man die Kurven für die relative Volumen und Oberflächenzunahme des menschlichen Uterus mit den entsprechenden Rattenuteruskurven, so kann man feststellen, daß die an Rattenuteri gewonnenen Kurven ungefähr in der Mitte der schraffiert gezeichneten Streubereiche der Oberflächen- bzw. Volumenwerte der menschlichen Uteri enden. Das bedeutet, daß beide Uterusarten ihre Dimensionen im Verlauf einer Schwangerschaft etwa um

dasselbe Vielfache vergrößern. Die relativen Größenänderungen der Uteri von Menschen und Nagetieren, bezogen auf das nichtschwangere Organ, liegen also in derselben Größenordnung.

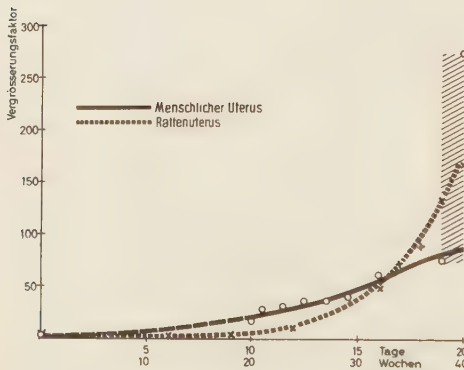


Abb. 27: Die relative Volumenänderung des menschlichen und des Rattenuterus während einer Gravidität (Vergrößerungsfaktor = Volumenmaß des nichtschwangeren Organs, Volumenkurve des menschlichen Uterus nach Meßwerten aus GILLESPIE; der Meßpunkt am oberen Ende des schraffierten Streubereiches nach Angaben STIEVES).

Den einzigen Unterschied zwischen den beiden Kurven in Abb. 26 und 27 findet man in ihren Verläufen, die eine unterschiedliche Geschwindigkeit der Dimensionsänderungen zum Ausdruck bringen. Der Rattenuterus beginnt später mit der entscheidenden Volumen- und Oberflächenvergrößerung als die menschliche Gebärmutter, er nimmt dann aber schneller an Größe zu.

Es hat den Anschein, als würde es sich hier um einen prinzipiellen Unterschied im Vergrößerungsmechanismus der verschiedenen Uteri handeln. Doch dies ist

nicht der Fall. Der Vergrößerungsmodus ist beim Rattenuterus nur deshalb anders als bei der menschlichen Gebärmutter, weil der Rattenuterus ein viel größeres Fassungsvermögen hat. Ein menschlicher Uterus beherbergt im allgemeinen nur eine Frucht, dabei wird schon das ganze Corpus uteri "in Anspruch" genommen. Dagegen ist das Fassungsvermögen eines Rattenuterushornes im Verhältnis zum Ausmaß der einzelnen Früchte viel größer. Ein Horn trägt durchschnittlich 5-6 Früchte und oftmals bleibt dabei noch ein Teil des Muskelschlauches unbenützt und ist an der Oberflächen- und Volumenänderung gar nicht beteiligt.

In der Schwangerschaft ist das Verhältnis von Uterusfassungsvermögen (ml) zu der Größe seines Inhaltes (ml) bei der Ratte viel größer als beim Menschen. Mit einer Vergrößerung der Füllung durch eine zunehmende Zahl von Früchten nimmt es ab und gleicht sich mehr und mehr der Verhältniszahl beim Menschen an.

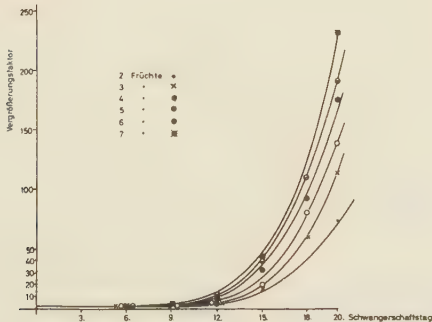


Abb. 28: Die Abhängigkeit der relativen Gewichtszunahme eines Rattenuterushornes von der Anzahl der Früchte.

Den Beweis dafür bringen Untersuchungen über den Einfluß der Zahl der Früchte eines Uterushornes auf das Gewicht des trächtigen Organs (Abb. 28), das mit dem Volumen praktisch identisch ist, und auf die Masse des Myometrium (Abb. 29). Die Kurven der schwangerschaftsbedingten Gewichts- bzw. Volumenzunahme des Uterus und des Myometrium von Ratten werden den entsprechenden Kurven des menschlichen Uterus um so ähnlicher, je größer die Zahl der Früchte wird. Viele Früchte führen im Rattenuterus früher zu einer schnelleren Gewichts- bzw. Volumenzunahme des trächtigen Organs, die gleichbedeutend ist mit der Vergrößerung des Organs, als wenige Früchte. Analog dazu verhält sich das Wachstum des Myometrium.

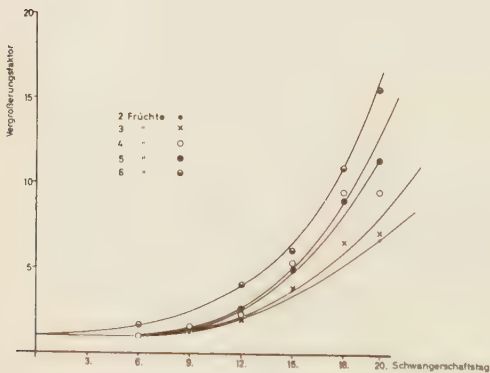


Abb.29: Die Abhängigkeit der relativen Gewichts-
zunahme des Rattenmyometrium von der Anzahl
der Früchte.

Beim Vergleich der menschlichen Gebärmutter mit dem Uterus von Ratten kann man in der Größenzunahme der Uteri und dem Wachstum des Myometrium während ei-

ner Schwangerschaft keine prinzipiellen Unterschiede feststellen.

Charakterisierung des Schwangerschaftswachstums einer menschlichen Gebärmutter

Nachdem das in der Gravidität stimulierte Wachstum des menschlichen Myometrium im Vergleich zum Wachstum des Rattenmyometrium in der Qualität, relativen Quantität und der Abhängigkeit von der Tragzeit keine prinzipiellen Unterschiede aufweist, erscheint es bei grundsätzlich gleichen Vorgängen möglich, die im Tierexperiment erhobenen Befunde zur Erklärung von Wachstumsreaktionen in der menschlichen Gebärmutter zu verwenden.

An der Vergrößerung der menschlichen Gebärmutter hat neben anderen Faktoren, wie z.B. der Veränderung der mechanischen oder funktionellen Eigenschaften oder auch der strukturellen Anordnung der Muskelfasern das Wachstum des Myometrium den wesentlichsten Anteil.

Die Uterusmuskulatur zeigt über die ganze Schwangerschaft hinweg lebhafte Wachstumsvorgänge, die in zwei qualitativ verschiedene Anteile, die Hyperplasie und Hypertrophie, unterschieden werden können.

Zu Beginn der Schwangerschaft wird im Uterus eine lebhafte Neubildung von Muskelzellen beobachtet, die aber nur eine relativ kurze Zeit anhält. Wenn man sich bei der Deutung dieses Phänomens an die grundlegenden Gedankengänge BÜNGELERS über die Auffassung der gutartigen Geschwülste als "regulierte abhängige Wachstumsstörungen" anlehnt, so ist es möglich, die Zellvermehrungen des Myometrium zu Beginn der Schwangerschaft

als "physiologische Anpassungshyperplasie" aufzufassen.

Während des initialen hyperplastischen Wachstumsmaximums kommt es nur zu einer geringen Massenvermehrung des Myometrium. Die Zellteilungsvorgänge, die am Anfang einer Schwangerschaft der Bereitstellung von später benötigten Zellen dienen, gehen fast ganz ohne Substanzvermehrung vor sich.

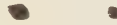
Das an der Massenzunahme meßbare hypertrophische Wachstum des Myometrium macht sich erst im zweiten Schwangerschaftsdrittel deutlich bemerkbar. Die durch die initiale Hyperplasie "rekrutierten" Zellen werden jetzt "eingesetzt" und hypertrophieren in zunehmendem Maße bis zum Ende der Gravidität. Hyperplastisches und hypertrophisches Wachstum sind zwei zeitlich voneinander unabhängige Vorgänge.

Das Wachstum des Myometrium zeigt also in der Schwangerschaft zwei "Aktivitätsgipfel", am Anfang das Maximum des hyperplastischen Wachstums und am Ende der Gravidität ein Maximum des hypertrophischen Wachstums.

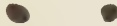
Die Substanzvermehrung des Myometrium führt allein noch nicht zu einer gestaltlichen Änderung des Uterus (Abb. 30). Das Lumen des leeren Hornes einer unilateralen Schwangerschaft vergrößert sich im Gegensatz zum Lumen des schwangeren Hornes nicht. Der in der Literatur viel zitierte (GOERTTLER; W.SCHMITT; STIEVE) und von SELLHEIM stammende Begriff der "aktiven Weiterstellung" einer schwangeren Gebärmutter darf nicht falsch verstanden werden. Es kann damit nur gemeint sein, daß die Vergrößerung des Uterus keine "passive Weiterstellung" im Sinne einer plastisch-elastischen Dehnung der Muskelwand darstellt, sondern durch aktives Wachstum zustande kommt. Die Weiterstellung des Lumens muß trotz der Substanzvermehrung der Muskelwand von seinem Inhalt bestimmt werden, und das bewirkt eine in der Stärke

begrenzte passive Dehnung der Uteruswand infolge des im Fruchtwasser ständig herrschenden Druckes von etwa 10 mmHg. Ohne diese passive Dehnung des Myometrium kann es zu keiner Entfaltung der wachsenden Uteruswand kommen.

3. Tag



9. Tag



15. Tag



20. Tag



Abb. 30: Querschnitte durch das trächtige und unterbundene Rattenuterushorn zu vier verschiedenen Zeitpunkten einer unilateralen Schwangerschaft (am 15. und 20. Tag ist am oberen Pol des Cavum uteri die Plazenta zu erkennen).

Im Verlauf einer Schwangerschaft kommt es im Uterus zu einer Hydratation des Gewebes. Während der Wassergehalt bei Ratten 3-4 % des Frischgewichtes zunimmt, wurden beim Menschen Unterschiede im Wassergehalt zwischen dem Gewebe schwangerer und nichtschwangerer Uteri bis zu 8 % gefunden (RUNGE). Ob diese Wasserauf-

aufnahme ins Gewebe zu den Veränderungen der mechanischen Eigenschaften der Uterusmuskulatur und der damit verbundenen größeren Dehnbarkeit führt, ist bis heute noch nicht geklärt.

Im Tierexperiment wurden 2 grundsätzlich verschiedene Wachstumsreize für das Myometrium ermittelt, deren Wirksamkeit auch für den menschlichen Uterus erwiesen ist.

Der h o r m o n a l e Wachstumsreiz ist besonders im Anfang einer Gravidität wirksam und stimuliert das vorwiegend hyperplastische Wachstum.

Die Ansprechbarkeit des Uterusgewebes auf den hormonalen Wachstumsreiz ist aber zeitlich begrenzt. Obwohl in der Schwangerschaft Steroidhormone laufend in vermehrtem Ausmaß zur Verfügung stehen, läßt die anfangs gesteigerte Aktivität des hyperplastischen Wachstums nach, ist aber dennoch die ganze Schwangerschaft über in geringem Maße nachweisbar. Die Beobachtung der zeitlich begrenzten Teilungsaktivität der Myometriumzellen am Anfang einer Schwangerschaft führte zu der weit verbreiteten Vorstellung, daß die Wachstumsvorgänge im schwangeren Uterus nur auf die erste Phase einer Schwangerschaft beschränkt wären. Davon kann aber keine Rede sein, es sei denn, man identifiziert das Wachstum allein mit der Hyperplasie eines Gewebes.

Der m e c h a n i s c h e Wachstumsreiz beginnt erst dann zu wirken, wenn die wachsende Frucht anfängt, die Muskelwand passiv zu dehnen. Er wird im Verlauf einer Schwangerschaft immer größer und führt zu einer Erhöhung der mechanischen Spannung im Myometrium, die durch den physiologischerweise bestehenden Fruchtwasserdruck von 8-12 mmHg erwiesen ist.

Eine Spannungserhöhung in der Muskelfaser ist mit einer Erniedrigung des Membranpotentials und einer Steigerung der Spontanaktivität gekoppelt, die schließlich zu einer Stoffwechselsteigerung im Muskel führt.

Zudem kommt es unabhängig von dem dadurch erhöhten Sauerstoffverbrauch bei der elastischen Dehnung von Muskelfasern zu einer weiteren Steigerung des Sauerstoffverbrauches durch den früher besprochenen FENG-Effekt.

Der Vorgang der p a s s i v e n Dehnung des Myometrium ist der Anfang einer Folge von a k t i v e n Reaktionen, die schließlich zu einem hypertrophischen und hyperplastischen Wachstum des Myometrium führen. Dem Wirkungsmechanismus dieses mechanischen Stimulans entsprechend muß man dieses Wachstum als eine "Aktivitäts- oder Arbeitshypertrophie" auffassen.

Zwischen dem auf diesem Wege mechanisch stimulierten Wachstum des Myometrium, der Größe des Uterus und der Größe der wachsenden Frucht besteht eine feste Beziehung. Die wachsende Frucht bestimmt die Größe des Uterus und von ihr ist das Ausmaß des Myometriumwachstum abhängig. Da bei diesen veränderlichen Größen der Frucht wasserdruck im wesentlichen immer konstant bleibt, kann das Myometriumwachstum in der Schwangerschaft als das Stellglied eines biologischen Regelvorganges im Sinne R. WAGNERS aufgefaßt werden. Die Darstellung dieses Regelkreises ist an anderer Stelle vorgesehen.

Die klinische Vorstellung von der "Ruhigstellung" des Uterus während einer Schwangerschaft spricht nicht gegen die Aktivitätshypertrophie des Myometrium. Für die dem untersuchenden Arzt zugängliche Motilität des Uterus sind nämlich Kontraktionen des ganzen Organs notwendig. Der Dehnungsreiz wird aber immer nur an den am kürzesten verspannten Muskelfasern des Systems effektiv, so daß sich der zum Wachstum führende Reizmechanismus nacheinander an einzelnen Fasern abspielt, ohne in Form einer fortgeleiteten Kontraktionswelle zur Geltung zu kommen.

Das hyperplastische und hypertrophische Wachstum der Uterusmuskulatur in der Schwangerschaft ist demnach die Folge einer hormonalen und mechanischen Wachstumsstimulation. Das hypertrophische Wachstum wird vorwiegend

durch den mechanischen Dehnungsreiz stimuliert und muß als eine "Arbeits- oder Aktivitätshypertrophie" am "ruhiggestellten" Organ aufgefaßt werden.

Zusammenfassung

Im Tierexperiment wurde die Vergrößerung des Uterus und das Wachstum seines Myometrium an unilateral schwangeren Ratten und Kaninchen untersucht und festgestellt, daß die Vergrößerung des Uterus einerseits vom Wachstum der Frucht abhängig ist und andererseits das Ausmaß des hyperplastisch-hypertrophischen Wachstums der Uterusmuskulatur bestimmt.

Die Wirksamkeit einer hormonalen und mechanischen Stimulation des Myometrium-Wachstums in der Schwangerschaft wurde nachgewiesen und die Bedeutung des mechanischen Dehnungsreizes besonders herausgestellt. Bei der Erklärung seines Wirkungsmechanismus kommt man zu der Auffassung, daß das schwangerschaftsbedingte Myometrium-Wachstum eine "Aktivitäts- oder Arbeitshypertrophie" darstellt.

Nach einer Demonstration der Größenänderung des menschlichen Uterus in der Schwangerschaft und post partum und seines Myometrium-Wachstums wird die Anwendung der im Tierexperiment gewonnenen Erkenntnisse für die Erklärung dieser Vorgänge diskutiert.

Literatur

- 1.) ALLEN, E.
Further experiments with an ovarian hormon in the ovariectomised adult monkey, *Macacus rhesus*, especially the degenerative phase of experimental menstrual cycle
Amer. J. Anat. 42, 467 (1928)
- 2.) ALLEN, W.M. and G.W. CORNER
Physiology of the corpus luteum, III.
Amer. J. Physiol. 88, 340 (1929)
- 3.) ALLEN, E., G.M. SMITH and S.R.M. REYNOLDS
Hyperplasia in uterin muscle
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 37, 257 (1937)
- 4.) ALVAREZ, H. and R. CALDEYRO
Contractility of the human uterus recorded by new methods
Surg. Gyn. Obstetr. 91, 1 (1950)
- 5.) ALVAREZ, H. and R. CALDEYRO-BARCIA
The normal and abnormal contractile waves of the uterus during labour
Gynaecologia, S. Kager, Basel - New York 138, 2 (1954)
- 6.) AMATI, G.
Sul corasportamento della muscolatura del'utero durante la gravidanza
Boll. Soc. Med. Chir. Pavia 35, (1922)
- 7.) ANDREI, O.
Hyperplasie des Muskelgewebes im Uterus brünstiger Kaninchen
Arch. ital. biol. 73, 52 (1924)
- 8.) ASTWOOD, E.B.
Time relationships in growth and water exchange of uterus following estrogenic stimulation
Anat. Rec. Suppl. 70, 5 (1938)

- 9.) AUGUSTIN, E.
Der Gehalt der Plazenta an gonadotropem Hormon in den
einzelnen Schwangerschaftsmonaten
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.
197, 292 (1940/41)
- 10.) v. BERTALANFFY, L.
Theoretische Biologie 2, Stoffwechsel, Wachstum
Basel 1951
- 11.) BOERS, G.W.
Die puerperale Involution der Uterusmuskulatur
Virchows Arch. path. Anat. 141, 72 (1895)
- 12.) BOZLER, E.
Electric stimulation and conduction of excitation in
smooth muscle
Amer. J. Physiol. 122, 614 (1938)
- 13.) BOZLER, E.
Conduction, automaticity and tonus of visceral muscles
Experientia, Basel 4, 213 (1948)
- 14.) BRECHT, K., G. UTZ und E. LUTZ
Über die Atmung quergestreifter und glatter Muskeln von
Kaltblütern in Ruhe, Dehnung, Kontraktion und Kontraktur
Pflügers Arch. ges. Physiol. 260, 524 (1955)
- 15.) BRUNE, H.F. und H. KOTOWSKY
Die Erregungsleitung in der glatten Muskulatur des Meer-
schweinchendickdarmes
Pflügers Arch. ges. Physiol. 262, 484 (1956)
- 16.) BUCHHEIM, W. et W. ZALESKI
Hormones sexuelles et système nerveux sympathétique
Compt. rend. Soc. biol., Paris 104, 896 (1930)

- 17.) BÜLBRING, E.
Membrane potentials of smooth muscle fibres of the taenia coli of the Guinea-pig
J. Physiol. (Lond.) 125, 302 (1954)
- 18.) BÜLBRING, E.
Correlation between membrane potential, spike discharge and tension in smooth muscle
J. Physiol. (Lond.) 127, 9 P (1954)
- 19.) BÜLBRING, E.
The action of humoral transmitters on smooth muscle
Brit. Med. Bull. 13, 172 (1957)
- 20.) BÜLBRING, E. and I.N. HOOTON
Smooth muscle potentials recorded with intracellular electrodes
J. Physiol. (Lond.) 120, 8 P (1953)
- 21.) BÜNGELER, W.
Geschwulste und regulierte abhängige Wachstumsstörungen (Hyperplasien) im Rahmen der Cellular- und Relations-pathologie
Zschr. Krebsforsch. 58, 72 (1951)
- 22.) BUMM, E.
Grundriß zum Studium der Geburtshilfe
15. Auflage, J.F. Bergmann, München 1922
- 23.) BURACK, E., J.M. WOLFE, W. LANSING and A.W. WRIGHT
Effect of age upon connective tissue of uterus, cervix and vagina of the rat
Cancer Res. 1, 227 (1941)
- 24.) BURACK, E., J.M. WOLFE and A.W. WRIGHT
Effects of administration of estrogen on connective tissue of genital tract of the rat
Endocrinology 30, 335 (1942)

- 25.) BURNSTOCK, G.
The effects of acetylcholine on membrane potential, spike frequency, conduction velocity and excitability in the taenia coli of the Guinea-pig
J. Physiol. (Lond.) 143, 165 (1958)
- 26.) BURROWS, H.
Biological Actions of Sex Hormones
Cambridge Univ. Press, 1949, 2nd Ed.
- 27.) BUTENANDT, A.
Biochemie der Gene und Genwirkungen
Naturwis. 40, 91 (1953)
- 28.) CRANDALL, W.R.
Effect of progesterone on cell division in circular muscle of rabbit's uterus
Anat. Rec. 72, 195 (1938)
- 29.) CRETIUS, K.
Über den wechselnden Gehalt der menschlichen Uterusmuskulatur an kontraktile Proteinen
Gynaecologia 143, 192 (1957)
- 30.) CSAPO, A.
The mechanism of myometrial function and its disorders
Mod. Trends. Obstetr. Gynec. 20, 20 (1956)
- 31.) CSAPO, A.
Function and regulation of the myometrium
Ann. N.Y. Acad. Sc. 75, 790 (1959)
- 32.) DAVIS, J.S.
Hormonal control of plasma and erythrocyte volumes of rat uterus
Amer. J. Physiol. 199, 841 (1960)

- 33.) DICKINSON, R.L. and W.S. SMITH
Treatment of antelexion, defective function and sterility
by glass or silver stems
Amer. J. Obstetr. Gynec. 68, 686 (1913)
- 34.) DITTRICH, P.
Ueber das Verhalten der Musculatur des puerperalen Uterus
unter pathologischen Verhältnissen
Zschr. Heilk., Prag 10, 15 (1889)
- 35.) DRAHN, F. in : J. HALBAN und L. SEITZ:
Biologie und Pathologie des Weibes, Band 1, S. 481 ff
Berlin / Wien 1924
- 36.) DUNCAN, J.M., zit.: H. FROBÖSE: Zschr. mikrosk.-anat.Forsch.
Leipzig 30, 295 (1932)
Researches in Obst. 1868
- 37.) DYKE, H.B. van and R.G. GUSTAVSON
On the pregnancy-response of uterus of the cat
J. Pharmacol. Exper. Therap. 37, 379 (1929)
- 38.) EBNER, V. in: A. KOELLIKER:
Handbuch der Gewebelehre des Menschen für Ärzte und
Studierende, W. Engelmann Leipzig 1852
- 39.) ECCLES, I.C. and I. MAGLADERY
The excitation and response of smooth muscle
J. Physiol. (Lond.) 90, 31 (1937)
- 40.) ECCLES, I.C. and I. MAGLADERY
Rhythmic responses of smooth muscle
J. Physiol. (Lond.) 90, 68 (1937)

- 41.) ENGLE, E.T. and P.E. SMITH
Some uterine effects obtained in female monkeys during
continued oestrin administration, with special reference
to cervix uteri
Anat. Rec. 61, 471 (1938)
- 42.) FAGIN, J. and S.R.M. REYNOLDS
Endometrial vascular bed in relation to rhythmic uterine
contractility, with a consideration of the functions of
intermittent contractions of oestrus
Amer. J. Physiol. 117, 86 (1936)
- 43.) FELLNER, O.
Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Gewebs-
extrakten aus der Plazenta und den weiblichen Sexualorganen
auf das Genitale
Arch. Gynäk. 100, 641 (1913)
- 44.) FISCHER, A.
Lehrbuch der Entwicklung des Menschen
J. Springer Berlin - Wien 1929
- 45.) FISCHER-WASELS, B. und W. BÜNGELER
Das Wachstum der Uterusmuskulatur
Verhandl. Dtsch. Path. Ges. 26, 129 (1931)
- 46.) FLECKENSTEIN, A.
Der Kalium-Natriumaustausch als Energieprinzip in Muskel
und Nerv
J. Springer Berlin - Göttingen - Heidelberg 1955
- 47.) FROBÖSE, H.
Beiträge zur mikroskopischen Anatomie des Uterus
Zschr. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig 30, 295 (1932)

- 48.) FROBÖSE, H.
Beiträge zur mikroskopischen Anatomie des Kaninchens. II.
u. III. Die Schleimhautveränderungen (insbesondere des
Cervikalteiles) und das Verhalten von Muskulatur und Binde-
gewebe während und nach der Trächtigkeit
Zschr. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig 30, 295 (1932)
- 49.) FROBÖSE, H.
Über die Beziehungen zwischen Bindegewebe und Muskulatur
in der Wand der schwangeren Gebärmutter
Zschr. Geburtsh. 109, 31 (1934)
- 50.) GANDER, G.
Die Histogenese des Uteruswachstums von Ratte und Maus
unter der Wirkung von Ovarial- und Hypophysenvorderlappen-
Hormon im Vergleich mit derjenigen während der Schwanger-
schaft
Zschr. exper. Med. 72, 44 (1930)
- 51.) GASSER, H.S.
Contractures of skeletal muscle
Physiol. Rev., Baltimore 10, 35, 109 (1930)
- 52.) GILLESPIE, E.C.
Principles of uterine growth in pregnancy
Amer. J. Obstetr. Gyn. 59, 949 (1950)
- 53.) GOERTTLER, K.
Die Architektur der Muskelwand des menschlichen Uterus
und ihre funktionelle Bedeutung
Gegenbaurs Morph. Jb. 65, 45 (1930)
- 54.) GREVEN, K.
Zur experimentellen Definition des Tonusbegriffes der
glatten Muskulatur
Zschr. Biol. 103, 139 (1950)

- 55.) GREVEN, K.
Plastische Tonus- und Membranpotentiale
Zschr. Biol. 104, 1 (1951)
- 56.) GREVEN, K.
Über Ruhe- und Aktionspotentiale der glatten Muskulatur
nach Untersuchungen mit Glaskapillarelektroden
Zschr. Biol. 106, 1 (1954)
- 57.) GREVEN, K.
Über den Mechanismus der Regulierung der Kontraktionsstärke
beim glatten Muskel durch tetanische und quantitative (räum-
liche) Summation
Zschr. Biol. 106, 377 (1954)
- 58.) GREVEN, K. und G. SIEGLITZ
Ergänzende Untersuchungen zum Problem des plastischen Tonus
der glatten Magenmuskulatur von Warm- und Kaltblütern
Zschr. Biol. 104, 100 (1951)
- 59.) GROSSER, O.
Frühentwicklung, Eihautbildung und Plazentation des Menschen
und der Säugetiere
J.F. Bergmann, München 1927
- 60.) GRYNFELTT, E.
Etudes histologiques sur le muscle uterin de la femme
Bull. Soc. sc. med. biol. Montpellier 6, 441 (1924-25)
- 61.) HALBAN, J.
Die innere Secretion von Ovarium und Placenta und ihre
Bedeutung für die Function der Milchdrüse
Arch.-Gynäk. 75, 353 (1905)
- 62.) HERRMANN, E.
Über eine wirksame Substanz im Eierstock und in der Placenta
Mschr. Geburtsh. 41, 1 (1915)

- 63.) HERTER, K.
Galvanometrische Untersuchungen am Schneckenfuss
Zschr. vergl. Physiol. 14, 609 (1931)
- 64.) HESCHL, R.
Untersuchungen über das Verhalten des menschlichen
Uterus nach der Geburt
Zschr. d. K.K. Ges. d. Ärzte Wien 8, 228 (1852)
- 65.) HOLMAN, M.E.
The effect of changes in potassium chloride concentration
on the membrane potential, electrical activity and tension
of intestinal smooth muscle
J. Physiol. (Lond.) 132, 77 P (1957)
- 66.) JACOBSEN, E.M.
Response of intraocular endometrial implants to estrogens
in the female rabbit
Endocrinology 34, 376 (1944)
- 67.) JOACHIMOVITS, R.
Studien zur Menstruation, Ovulation, Aufbau und Pathologie
des weiblichen Genitale bei Mensch und Affe
Biol. gen., Wien 4, 447 (1928)
- 68.) JOACHIMOVITS, R.
Myoblasten im Uterus
Arch. Gynäk. 135, 536 (1929)
- 69.) JUNG, H.
Über die Aktionspotentiale am schwangeren und nicht-
schwangeren Uterus
Pflügers Arch. ges. Physiol. 262, 13 (1955)

- 70.) JUNG, H.
Über die Beziehung der Aktionspotentiale des Uterus zur
mechanischen Leistung
Pflügers Arch. ges. Physiol. 263, 419 (1956)
- 71.) JUNG, H.
Über die Elektrophysiologie der Uterusmuskulatur
Fortsehr. Geburtsh. Gynäk. 7, 4 (1958), S. Karger, Basel -
New York 1958
- 72.) JUNG, H.
Über Ruhepotentiale, Aktionspotentiale und Erregungs-
bedingungen der Uteruseinzelfaser zur Zeit des Geburts-
beginns
Pflügers Arch. ges. Physiol. 269, 107 (1959)
- 73.) JUNG, H.
Das phasische und tonische Doppelprinzip der Uterus-
kontraktion
Klin. Wschr. 38, 868 (1960)
- 74.) JUNG, Ph.
Die Physiologie des Wochenbettes, in: G. DÖDERLEIN:
Handbuch der Geburtshilfe, 2. Auflage, J.F. Bergmann
München 1924, Band 1, S. 515 ff
- 75.) KAISER, I.H.
Effect of atropine and estrogens on intraocular uterine
transplants in the rabbit
Bull. Johns Hopkins Hosp. 82, 429 (1948)
- 76.) KAISER, R.
Versuche zur klinischen Anwendung einer Pseudogravidität
Dtsch. med. Wschr. 81, 764 (1956)

- 77.) KAISER, R.
Die therapeutische Pseudogravidität
Geburtsh. u. Frauenhk. 19, 593 (1959)
- 78.) KAO, C.Y.
Long-term observations of spontaneous electrical activity
of the uterine smooth muscle
Amer. J. Physiol. 196, 343 (1959)
- 79.) KEIFFER, H.
Des phénomènes de maturation des fibres lisses utérines
au cours de la grossesse
Bull. Acad. méd., Belgique 8, 505 (1928)
- 80.) KILIAN, F.
Die Struktur des Uterus bei Tieren
Zschr. ration. Med. 8, (1849)
- 81.) KNAUS, H.
Über die Hypertrophie der Uterusmuskulatur in der
Schwangerschaft
Münch. med. Wschr. 76, 404 (1929)
- 82.) KNAUS, H.
Die Physiologie der Zeugung des Menschen
3. Auflage, W. Maudrich Wien 1950
- 83.) KOELLIKER, A.
Beiträge zur Kenntnis der glatten Muskeln
Zschr. wiss. Zool. 1, 48 (1849)
- 84.) KOELLIKER, A.
Handbuch der Gewebelehre des Menschen für Ärzte und
Studierende, W. Engelmann Leipzig 1852

- 85.) KUFFLER, St.W.
Properties on the slow sceletal muscle fibres on the frog
J. Physiol. (Lond.) 121, 318 (1953)
- 86.) LABHARDT, A.
Anatomie und Physiologie des Wochenbettes, in:
J. HALBAN und L. SEITZ: Biologie und Pathologie des Weibes,
Urban & Schwarzenberg Berlin - Wien 1927, Band 8/1, S. 381 f:
- 87.) LEDERMAIR, O.
Der Uterusmuskel in der Schwangerschaft
Arch. Gynäk. 192, 109 (1959)
- 88.) LETULLE und LARRIER
Die sekretorische Funktion der Plazenta
Rev. gynéc. 2, (1901)
- 89.) LINZBACH, A.J.
Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums, in:
Handbuch der allgemeinen Pathologie 6/1: Entwicklung
und Wachstum, Springer-Verlag Berlin - Göttingen -
Heidelberg 1955
- 90.) LUSCHKA, H.
Anatomie des menschlichen Beckens, 1864
- 91.) MARKEE, J.E.
Analysis of rhythmic vascular changes in uterus of rabbit
Amer. J. Physiol. 100, 374 (1932)
- 92.) MARKEE, J.E., J.H. DAVIS and J.C. HINSEY
Uterine bleeding in spinal monkeys
Anat. Rec. 64, 231 (1936)
- 93.) MARKEE, J.E., W.M. WELLS and J.C. HINSEY
Studies on uterine growth
Anat. Rec. 64, 221 (1936)

- 94.) MAYOR, A.
Etude histologique sur l'involution uterine
Ann. Physiol. norm. et path., Paris 10, 560 (1887)
- 95.) McCUEN, G.S.
Metaplasia of uterine epithelium produced in rats by prolonged administration of oestrin
Amer. J. Cancer 27, 91 (1936)
- 96.) McLEOD, J. and S.R.M. REYNOLDS
Vascular, metabolic and motility relationships in uterus after administration of oestrin
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 37, 666 (1938)
- 97.) MELTON, C.E.
Electrical activity in the uterus of the rat
Endocrinology 58, 139 (1956)
- 98.) MIESCHER, K. und P. GASCHÉ
Über die Wirkung von Lutocyclin in Abhängigkeit von der Applikationsart
Helvet. physiol. pharmacol. acta 1, 287 (1943)
- 99.) MORALER, F., E. HOEHL und R. MEYER
Atlas der normalen Histologie der weiblichen Geschlechtsorgane
J.A. Barth, Leipzig 1912
- 100.) MÜLLER, H.G.
Autoradiographische Untersuchungen über die Größe der Eiweißsynthese der weiblichen Genitalorgane im Metoestrus bei Ratte und Maus
Arch. Gynäk. 194, 48 (1960)
- 101.) MÜLLER, H.G.
Der Eiweißstoffwechsel der weiblichen Genitalorgane
Urban & Schwarzenberg München - Berlin 1961

- 102.) NEEDHAM, J.
Biochemistry and Morphogenesis, Cambridge 1942, in:
LINZBACH, A.J.: Handbuch der allgemeinen Pathologie 11/1,
Springer-Verlag Berlin - Göttingen - Heidelberg 1955
- 103.) RAUBER - KOPSCH, Fr.
Lehrbuch und Atlas der Anatomie des Menschen
G. Thieme-Verlag Leipzig 1939
- 104.) PAUEN, H.M.
Biochemisches Taschenbuch
Springer-Verlag Berlin - Göttingen - Heidelberg 1956
- 105.) REICHEL, H.
Muskelphysiologie, Lehrbuch der Physiologie
Springer-Verlag Berlin - Göttingen - Heidelberg 1960
- 106.) REIFFERSCHIED, K.
Das normale Wochenbett, in:
STÜCKEL s: Lehrbuch der Geburtshilfe, 2. Auflage
G. Fischer Jena 1923, S. 273
- 107.) REYNOLDS, S.R.M.
Some structural and functional features of rabbits
uteri following prolonged estrogen administration
Anat. Rec. 62, 269 (1935)
- 108.) REYNOLDS, S.R.M.
Hormonic and physical factors in uterine growth
Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 2, 84 (1937)
- 109.) REYNOLDS, S.R.M.
Distention-growth response in oestrin-treated rabbits
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 36, 453 (1937)
- 110.) REYNOLDS, S.R.M.
Physiology of the uterus, 2nd ed., Hoeber New York 1949

- 111.) REYNOLDS, S.R.M. and W.M. ALLEN
Effect of progestin on growth of uterus in response to
chronic distention
Anat. Rec. 69, 481 (1937)
- 112.) REYNOLDS, S.R.M. and S. KAMINESTER
Distention, a stimulus for uterine growth in untreated,
ovariectomised rabbits
Amer. J. Physiol. 116, 510 (1936)
- 113.) RICHARDS, O.W. and A.J. KAVANAGH
The analysis of growing form "essays on growth and form"
Oxford 1945, S. 188
- 114.) RÜSSE, R.
Wachstum und Altern
München 1923
- 115.) SÄNGER, I.
Die Rückbildung der Muscularis des puerperalen Uterus
F.C.W. Vogel, Leipzig 1887
- 116.) SALVATORE, G.A.
A cytological examination of uterine growth during
pregnancy
Endocrinology 43, 355 (1948)
- 117.) SCHMITT, W.
Physiologie des schwangeren Uterus
Zschr. Geburtsh. Gynäk. 94, 843 (1929)
- 118.) SOMMERKAMP, H.
Das Substrat der Dauerverkürzung am Froschmuskel
Naunyn-Schmiedeberg s Arch. exp. Path. Pharmak.
128, 99 (1928)
- 119.) SPIEGELBERGER, 1882, zit.: FROBÖSE, H. in:
Zschr. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig 30, 295 (1932)

120.) STIEVE, H.

Das Schwangerschaftswachstum und die Geburtserweiterung
der menschlichen Scheide

Zschr. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig 3, 307 (1925)

121.) STIEVE, H.

Die regelmäßige Veränderung der Muskulatur und des
Bindegewebes in der menschlichen Gebärmutter in ihrer
Abhängigkeit von der Follikelreife und der Ausbildung
eines Gelbkörpers, nebst Beschreibung eines menschlichen
Eies im Zustand der ersten Reifeteilung

Zschr. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig 6, 351 (1926)

122.) STIEVE, H.

Über Schwangerschaftsveränderungen des Halsteils der
menschlichen Gebärmutter

Verh. Anat. Ges., Jena 36, 51 (1927)

123.) STIEVE, H.

Der Halsteil der menschlichen Gebärmutter, seine Verän-
derung während der Schwangerschaft, der Geburt und des
Wochenbettes und ihre Bedeutung

Zschr. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig 7, 291 (1927)

124.) STIEVE, H.

Die Enge der menschlichen Gebärmutter, ihre Veränderun-
gen während der Schwangerschaft, der Geburt und des
Wochenbettes und ihre Bedeutung

Zschr. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig 14, 549 (1928)

125.) STIEVE, H.

Verschluß der schwangeren Gebärmutter und seine Eröff-
nung unter der Geburt

Zbl. ges. Gynäk. 52, 772 (1928)

126.) STIEVE, H.

Die Bindegewebsfasern der Gebärmutter- und Scheidenwand,
ihre Bedeutung für das Hegarsche Schwangerschaftszeichen
und ihr Verhalten während des Geburtsödems

Zschr. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig 16, 499 (1929)

- 127.) STIEVE, H.
Muskulatur und Bindegewebe in der Wand der menschlichen
Gebärmutter außerhalb und während der Schwangerschaft,
während der Geburt und des Wochenbettes
Zschr. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig 17, 371 (1929)
- 128.) STIEVE, H.
Follikelhormon als Wehenmittel
Zbl. ges. Gynäk. 53, 2706 (1929)
- 129.) UMEDA, S.I.
Hydrometrabildung bei künstlicher Atresia uteri
Mitt. allg. Path. 6, 69 (1930)
- 130.) VELARDO, J.T.
Steroid hormones and uterine growth
Ann. N.Y. Acad. Sc. 75, 441 (1959)
- 131.) WAGNER, R.
Probleme und Beispiele biologischer Regelung
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1954
- 132.) WAGNER, R.
Über Regelung von Muskelkraft und Bewegungsgeschwindigkeit bei der Willkürbewegung. 5. Mitteilung
Zschr. Biol. 111, 449 (1960)
- 133.) WAGNER, R.
Zur geschichtlichen Entwicklung der Erkenntnis biologischer Regelung
Naturwiss. Rdsch. 14, 65 (1961)
- 134.) WAGNER, R.
Rückkoppelung und Regelung: Ein Urprinzip des Lebenden
Naturwissenschaften 48, 235 (1961)

- 135.) WAGNER, R.
Biologische Regelung und Gewebsbildung
Naturwiss. 44, 97 (1957)
- 136.) WALDEYER, W.
Das Becken
Fr. Cohen, Bonn 1899
- 137.) WEIBEL, W.
Lehrbuch der Frauenheilkunde: Anatomische und funktionelle Veränderungen durch die Schwangerschaft
5., 6. Auflage, Urban & Schwarzenberg Wien 1943, S. 79
- 138.) WIELOCH, J.
Beitrag zur Frage der Retraktion und des Blutstillungsvorganges in der Nachgeburtsperiode
Zbl. ges. Gynäk. 49, 2644 (1925)
- 139.) WOODBURY, I.W. and D. McINTYRE
Transmembranal action potentials from pregnant uterus
Amer. J. Physiol. 187, 338 (1956)
- 140.) ZIMMER, F.
Die Dehnbarkeit der Uterusmuskulatur in verschiedenen Funktionszuständen
Zschr. Biol. 110, 441 (1958)
- 141.) ZIMMER, F.
Die elastischen Eigenschaften des Myometrium und ihre Bedeutung
Bibl. Gynaec. 20, 21, S. Karger, New York - Basel 1959
- 142.) ZIMMER, F.
Muskelphysiologische Untersuchungen über die Wirkung der Spasmolytika
Geburtsh. u. Frauenhk. 20, 548 (1960)

143.) ZIMMER, F.

Die plastischen Eigenschaften der Uterusmuskulatur
in Vorbereitung

144.) ZUCKERMANN, S., A. PALMER and D.A. HANSON

Effect of steroid hormones on water content of
tissues

J. Endocr. 6, 261 (1950)

Tabelle Nr. 1

Rattenuterus
Massenzunahme des trächtigen Hornes (in toto)
während einer Schwangerschaft

Tragzeit Tage	Lebend- gewicht Ratte g	Zahl der Früchte	n	Frischge- wicht g	$\frac{G}{G_1}$
nicht schwanger	144,0 ± 11,6	-	-	0,1094 ± 0,035	1
3	148,8 ± 15,89	-	-	0,1155 ± 0,177	1,0558
6	165,6 ± 18,68	-	8	0,181 ± 0,0464	1,6545
9	162,0 ± 14,63	6,7 ± 1,42	6	0,370 ± 0,0739	3,3821
12	163,0 ± 27,17	5,9 ± 1,38	11	1,032 ± 0,2599	9,4332
15	169,0 ± 31,0	5,25 ± 2,39	8	4,180 ± 1,067	38,2084
18	177,0 ± 29,15	4,9 ± 0,791	9	10,303 ± 1,354	94,1773
20	199,0 ± 25,44	5,0 ± 1,077	8	19,036 ± 3,62	174,0036
23	188,0 ± 23,33	6,13 ± 1,464	-	-	-

Fattenunterrus
Messenzunahme des Myometrium eines trächtigen Hornes
während einer Schwangerschaft

Tragezeit Tage	Lebendgewicht g	Zahl der Früchte	n	Frisch- gewicht g	$\frac{g}{g_1}$	n	Trocken- gewicht g	$\frac{g}{g_1}$
nicht schwanger	144,0 ± 11,6	-	10	0,1094 ± 0,035	1	9	0,0229 ± 0,002	1
3	148,8 ± 15,89	-	10	0,1155 ± 0,01772	1,0415	10	0,0214 ± 0,0014	0,9469
6	165,6 ± 18,68	-	9	0,1563 ± 0,0362	1,4094	9	0,0266 ± 0,002	1,2655
9	162,0 ± 14,63	6,7 ± 1,42	6	0,2130 ± 0,0379	1,9206	6	0,0353 ± 0,0014	1,5619
12	163,0 ± 27,17	5,9 ± 1,38	11	0,3776 ± 0,3276	3,4049	11	0,0373 ± 0,018	2,5354
15	169,0 ± 31,0	5,25 ± 2,39	8	0,6593 ± 0,0808	5,9450	8	0,1082 ± 0,0155	4,7876
18	177,0 ± 29,15	4,9 ± 0,791	9	1,0613 ± 0,1096	9,5699	9	0,1675 ± 0,0173	7,4115
20	199,0 ± 25,44	5,0 ± 1,077	8	1,2898 ± 0,2565	11,6303	8	0,2130 ± 0,0436	9,4248
23	188,0 ± 23,33	6,13 ± 1,464	8	1,3522 ± 0,2196	12,1930	8	0,2320 ± 0,0417	10,2655

Tabelle 3

Rattenuterus
Massenzunahme des Myometrium des leeren Hornes einer
unilateralen Schwangerschaft

Tragezeit Tage	Lebendgewicht Ratte g	Zahl der Früchte	n	Frischgewicht g	$\frac{G}{G_1}$	lockengewicht g	$\frac{G}{G_1}$
nicht schwanger	144,0 + 11,6 —	—	10	0,1124 + 0,036 —	1	0,0224 + 0,0055 —	1
3	148,8 + 15,89 —	—	10	0,1127 + 0,02199 —	1,0162	0,0221 + 0,00508 —	0,9779
6	165,6 + 18,68 —	—	9	0,1121 + 0,027 —	1,0108	0,0238 + 0,005 —	1,0531
9	162,0 + 14,63 —	6,7 + 1,42 —	6	0,0959 + 0,01071 —	0,8647	0,0223 + 0,0746 —	0,9867
12	163,0 + 27,17 —	5,9 + 1,38 —	11	0,1207 + 0,0399 —	1,0884	0,0231 + 0,00656 —	1,0221
15	169,0 + 31,0 —	5,25 + 2,39 —	8	0,1980 + 0,07662 —	1,7854	0,0321 + 0,01166 —	1,4204
18	177,0 + 29,15 —	4,9 + 0,791 —	9	0,2166 + 0,0297 —	1,9531	0,0377 + 0,00679 —	1,6681
20	199,0 + 25,44 —	5,0 + 1,077 —	8	0,2880 + 0,0862 —	2,5969	0,0480 + 0,0142 —	2,1239
23	188,0 + 23,33 —	6,13 + 1,464 —	8	0,2547 + 0,0238 —	2,2967	0,0450 + 0,0173 —	1,9912

Tabelle 4

Rattenuiterus
Volumen- und Oberflächenzunahme während einer Schwangerschaft
Früchtiges Horn in toto

Tragezeit Tage	Lebendgewicht Rate	Zahl der Früchte	n	Volumen cm	$\frac{V}{V_1}$	Durchmesser cm	Oberfläche cm	$\frac{F}{F_1}$
nicht schwanger	144,0 ± 11,6	-	-	0,109 ± 0,048	1,0	0,31	1,56	1,0
3	148,8 ± 15,89	-	-	0,109 ± 0,048	1,0	0,32	1,52	1,0
6	165,6 ± 18,68	-	8	0,169 ± 0,0436	1,55	0,40	1,94	1,28
9	162,0 ± 14,63	6,7 ± 1,42	6	0,343 ± 0,0648	3,15	0,62	2,82	1,86
12	163,0 ± 27,17	5,9 ± 1,38	11	1,052 ± 0,1881	9,65	0,95	5,85	3,85
15	169,0 ± 31,0	5,25 ± 2,39	8	3,99 ± 1,576	36,60	1,39	14,54	9,56
18	177,0 ± 29,15	4,9 ± 0,791	9	9,84 ± 1,286	90,28	1,72	27,45	18,06
20	199,0 ± 25,44	5,0 ± 1,077	8	18,50 ± 3,542	169,72	1,78	46,48	30,58
23	188,0 ± 23,33	6,13 ± 1,464	-	-	-	-	-	-

Tabelle Nr. 5

Rattenuterus
Masse und Volumen im Zyklus

Zyklusphase	Zahl der Tiere	linkes Horn					rechtes Horn				
		Lebend- gewicht Ratte g	n	Frisch- gewicht g	Trocken- gewicht g	Volumen cm ³	n	Frisch- gewicht g	Trocken- gewicht g	Volumen cm ³	
Dioestrus	10	149,7 + 21,02 —	10	0,1281 +0,0245 —	0,0257 +0,00556 —	0,122 +0,0245 —	10	0,126 +0,0152 —	0,0248 +0,0025 —	0,112 +0,0141 —	
Prooestrus	10	116,9 + 13,6 —	10	0,1144 +0,04 —	0,0195 +0,00916 —	0,107 +0,0345 —	10	0,1211 +0,035 —	0,0218 +0,0055 —	0,104 +0,028 —	
Volloestrus	12	122,4 + 20,54 —	12	0,1261 +0,0548 —	0,0213 +0,007 —	0,109 +0,0476 —	12	0,1187 +0,0509 —	0,0227 +0,0085 —	0,107 +0,052 —	
Metoestrus	10	144,0 + 11,6 —	10	0,1094 +0,035 —	0,0229 +0,002 —	0,1015 +0,0278 —	10	0,1124 +0,036 —	0,0224 +0,0055 —	0,1005 +0,022 —	

Tabelle 6

Rattenuterus
Volumen- und Oberflächenzunahme während einer Schwangerschaft

Tragezeit Tage	Lebendgewicht g	Zahl der Früchte	Myometrium			
			trächtiges Horn Volumen cm ³	$\frac{V}{V_1}$	leeres Horn Volumen cm ³	$\frac{V}{V_1}$
nicht schwanger	144,0 ± 11,6	-	0,1015 ± 0,0278	1,0	0,109 ± 0,048	1,0
3	148,8 ± 15,89	-	0,109 ± 0,0212	1,0	0,106 ± 0,0199	0,97
6	165,6 ± 18,68	-	0,144 ± 0,0281	1,55	0,102 ± 0,0199	0,34
9	162,0 ± 14,63	6,7 ± 1,42	0,198 ± 0,0387	3,15	0,098 ± 0,0356	0,90
12	163,0 ± 27,17	5,9 ± 1,38	0,353 ± 0,0970	9,65	0,113 ± 0,03405	1,04
15	169,0 ± 31,0	5,25 ± 2,39	0,613 ± 0,0728	36,60	0,175 ± 0,0746	1,63
18	177,0 ± 29,15	4,9 ± 0,791	0,983 ± 0,123	90,28	0,200 ± 0,0518	1,33
20	199,0 ± 25,44	5,0 ± 1,077	1,188 ± 0,2629	169,72	0,272 ± 0,0747	2,50
23	188,0 ± 23,33	6,13 ± 1,464	1,311 ± 0,1855	=	0,216 ± 0,0743	2,00

Tabelle 7

Die Abhängigkeit des Gesamtgewichtes eines Rattenuterushornes in toto
von der Anzahl der Früchte

Schwanger- schafts- tag	Absolute Gewichte					Relative Gewichte								
	Früchtezahl					Vergrößerungsfaktor = Uterusgewicht im Menstruus								
	2	3	4	5	6	7	8	2	3	4	5	6	7	8
3.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6.	-	(1) 0,2150	(2) 0,1250	-	(2) 0,2130	(1) 0,1850	-	-	1,9387	1,1272	-	1,9206	1,6682	-
9.	(1) 0,2050	-	(1) 0,2700	-	-	(4) 0,3805	(1) 0,4290	1,8485	-	2,4346	-	-	3,4310	3,8683
12.	-	(1) 0,5750	(1) 0,6800	(2) 0,8250	(4) 1,1648	(2) 0,9175	(2) 1,2662	-	5,1848	6,1316	7,4391	10,5032	8,2732	11,4175
15.	-	(1) 2,0240	(1) 2,0700	(2) 3,6095	(2) 4,4700	(3) 5,0690	-	-	18,2507	18,6655	32,5473	40,3066	45,7080	-
18.	-	(2) 6,6400	(3) 9,0280	(4) 10,3125	(2) 12,1850	-	-	-	59,8738	81,4067	92,9890	109,8740	-	-
20.	(1) 8,2100	(1) 12,4200	(3) 15,4603	(3) 19,6640	(1) 21,0550	(1) 25,8600	-	74,0306	11,9928	139,4080	177,3130	189,8560	233,1830	-

() = Anzahl der Tiere

Tabelle 8

Die Abhängigkeit des Frischgewichtes des Myometrium eines Rattenuterus
von der Anzahl der Früchte

Schwanger- schafts- tag	Absolute Gewichte								Relative Gewichte							
	Früchtezahl								Vergrößerungsfaktor=Uterusgewicht im Metoestrus							
	2	3	4	5	6	7	8	2	3	4	5	6	7	8		
3.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6.	-	0,1927	0,1168	-	0,1828	0,1548	-	-	1,7376	1,0532	-	1,6483	1,3958	-	-	-
9.	0,1536	-	0,1755	-	-	0,2209	0,2188	1,3850	-	1,5825	-	-	1,9919	1,9729	-	-
12.	-	0,2477	0,2659	0,2942	0,4548	0,3373	0,4027	-	2,2335	2,3976	2,6528	4,1010	3,0415	3,6312	-	-
15.	-	0,4258	0,5974	0,5596	0,6790	0,7332	-	-	3,8395	5,3868	5,0460	6,1226	6,6114	-	-	-
18.	-	0,7297	1,0413	0,9990	1,2159	-	-	-	6,5798	9,3895	9,0081	10,9639	-	-	-	-
20.	0,7549	0,8013	1,0707	1,2669	1,7272	1,5781	-	6,8070	7,2254	9,6546	11,4238	15,5744	14,2299	-	-	-

